循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1998－1999年度合同研究班報告）

24時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本高血圧学会

班　長　島田和幸　自治医科大学循環器内科

班　員　今井　潤　東北大学大学院医療薬学
桑島　巌　東京都老人医療センター循環器科
栃久保　修　横浜市立大学公衆衛生学
林　博史　津島市民病院
河野雄平　国立循環器病センター内科高血圧部門
川崎晃一　九州大学健康科学センター

外部評価委員

阿部圭志　仙台社会保険病院
小澤利男　東京都老人医療センター（顧問）
齊藤郁夫　慶應義塾大学保健管理センター
大塚邦明　東京女子医科大学附属第二病院内科
石井當男　横浜船員保険病院
竹下　彰　九州大学大学院循環器内科

目　次

ガイドライン作成の目的
ガイドラインの要約

Ⅰ　ABPM 測定手技の標準化
1．ABPM 装置の精度評価
1-1．ABPM 法の歴史
1-2．ABPM 法の種類と精度検定
1-3．ABPM 法の安全性
2．ABPM 測定法とその解析
2-1．測定法
2-2．測定結果における誤差の判定

Ⅱ　ABPM データの解析・評価法
1．ABPM 測定値の意義
2．ABPM パラメータの定義と基準値
2-1．24時間平均値，昼間平均値，夜間平均値の定義
2-2．ABPM 測定値の基準値
a）　統計的処理に基づいた基準値
b）　24時間血圧の標準値
c）　長期予後成績に基づいた基準値
3．白衣高血圧
3-1．定　義
3-2．頻度とその規定要因
a）　基準値による差
b）　対象年齢による差
c）　性　差
d）　血圧レベル
e）　高血圧治療例
f）　治療抵抗例
3-3．診　断
3-4．高血圧への進展
3-5．臓器障害
3-6．長期予後
3-7．治　療
4．夜間血圧
4-1．夜間血圧の評価法
4-2．夜間血圧（絶対値）の意義
5．血圧日内変動
5-1．本態性高血圧
a）　血圧日内変動の評価と再現性
b）　dipper，non-dipper
c）　extreme-dipper
d）　異常な血圧日内変動の原因・機序
5-2．自律神経障害
5-3．臓器移植
5-4．脳血管障害
5-5．睡眠時無呼吸症候群
5-6．腎疾患

a） 腎　炎
b） 糖尿病性腎症・インスリン抵抗性
c） 慢性腎不全
d） 腎移植
e） エリスロポエチン
6. 朝の血圧
6-1. 早朝における心血管系事故
6-2. 脳卒中
6-3. 早朝高血圧
a） 早朝に心血管事故の多発する理由
b） 早朝高血圧と脳心事故
c） 早朝高血圧の機序
d） 早朝高血圧の治療
7. 短期変動性
7-1. 血圧短期変動性に及ぼす因子
7-2. 血圧短期変動性と高血圧性臓器障害・予後
7-3. 血圧短期変動性と降圧療法
8. ABPM の数学的解析法
8-1. コサイナー法
a） cosine fitting 法
b） single cosinor 法
c） population-mean cosinor 法
8-2. スペクトル解析
a） 離散フーリエ変換（DFT）法
b） 最大エントロピー法
c） 線型，非線型周期検定法
d） 周期共分散分析法
8-3. 平滑化手法

Ⅲ　特殊条件下での ABPM
1. 2次性高血圧
1-1. 褐色細胞腫
1-2. 内分泌疾患
a） 間脳－下垂体－副腎系の異常
b） 鉱質 corticoid と血圧日内変動
c） 甲状腺機能亢進症
d） その他のホルモンと血圧日内変動
1-3. 腎血管性高血圧症
2. 低血圧
2-1. 臨床的意義
2-2. ABPM
2-3. ABPM パターンの特徴
2-4. hypobaric index
3. 高齢者
3-1. 血圧変動性の亢進
3-2. 起立性低血圧
3-3. 食後低血圧
3-4. 入浴と低血圧
4. 小　児
5. 妊　婦
5-1. 妊娠時の ABPM 測定法自体の精度検定
5-2. 妊娠時の ABPM 正常値
5-3. 妊娠時の ABPM の臨床的意義

Ⅳ　ABPM の治療的応用
1. 総　論
1-1. 臨床試験での使用
a） プラセボ効果
b） 繰り返しの効果
c） 必要サンプル数
1-2. 降圧薬の評価法
a） 24時間および時間帯の血圧平均値
b） trough/peak（T/P）比
c） smoothness index
d） hyperbaric index
e） その他の方法
1-3. 臨床的有用性
2. 各　論
2-1. 各種降圧薬の日内変動に及ぼす影響
a） カルシウム（Ca）拮抗薬
b） ACE 阻害薬
c） β遮断薬
d） α遮断薬
e） 利尿薬
f） アンジオテンシン受容体拮抗薬
2-2. 種々の高血圧病態における降圧薬の ABPM に対する効果
a） 白衣高血圧と真の高血圧
b） dipper と non-dipper
2-3. 非薬物療法における ABPM

Ⅴ　ABPMの限界

Ⅵ　ABPMによる高血圧診療の費用効果

（無断転載を禁ずる）

ガイドライン作成の目的

携帯型24時間自動血圧計の普及は目覚ましく，当初主として研究目的にのみ使用されていたものが，最近は日常の高血圧診療にもこれをとりいれる例が現実に増えている．そこで，24時間血圧計を用いた高血圧診療はどうあるべきか，この分野のエクスパートが現時点での内外の成績をまとめ，それを基にして統一したガイドラインを作成し，具体的な指針を発表することを目的とした．その際，24時間血圧計の使用基準に関して 1）evidence-based で，2）practical なガイドラインであることを基本骨子とした．内容は，24時間血圧計の機器精度判定法とそれらの成績，測定法の実際と本法に内在するバイアス・限界，日本人の正常値の定義，臨床的に有用と思われる24時間血圧測定上のパラメータ，本法が適応となる高血圧（や低血圧）の病態，本法を用いた降圧治療法などを含む．24時間血圧測定について現在まで報告された国内の成績は国際的にもレベルが高く，外国の成績に頼らなくても，かなりの部分について我々独自の成績をもとにしたガイドラインが作成可能である．

ガイドラインの要約

Ⅰ．検査法

1．装　置

AAMI（SP10）または BHS のガイドラインを満たすものを用いる．

2．使用法

1） 開始前に ABPM 装置と聴診法とを比較し，その精度を確認する．
2） 測定間隔は15～30分間隔とする．最初の1時間の測定データは用いず，以後の24時間以上の測定データを用いる．
3） 被験者の日常活動の記録（就眠と起床時間，睡眠深度，食事，排便排尿，服薬など）をつける．
4） 装置の取扱説明書を読んで正しく使用する．
5） 測定エラーの評価としては，以下の方法を参考とする．

成人の場合，次の条件をひとつでも満たさない測定値は除外する．

1） 70 mmHg≦SBP（収縮期血圧）≦250 mmHg
2） 30 mmHg≦DBP（拡張期血圧）≦130 mmHg
3） 20 mmHg≦PP（脈圧）≦160 mmHg
4） PP＞0.41×DBP（60～150 mmHg の範囲）－17（mmHg）

3．被験者への説明

1） カフ加圧時には測定側上腕を安静に保つ．
2） カフ加圧時に上腕痛，しびれ感が有る場合は測定を中止する．
3） カフ装着後，必ず測定を行い体験させる．自動車の運転などの危険を伴う操作を行う場合は測定しない．

Ⅱ．ABPMの基準値

日本人の多施設共同研究や疫学的成績から，24時間 ABPM 平均値の正常上限は 130/80 mmHg である．

ちなみに，JNC VI ガイドラインでは，覚醒時平均血圧＜135/85 mmHg，夜間平均血圧＜125/75 mmHg，WHO-ISH ガイドラインでは24時間 ABPM 平均値＜125/80 mmHg としている．

Ⅲ．ABPM法の適応

ABPM はルーチンに行う検査ではない．以下のような高血圧患者が良い適応である．また夜間血圧の評価は ABPM によってのみ可能である．

1） 診察室あるいは家庭での血圧が大きく変動する場合
2） 白衣高血圧が疑われる場合（外来血圧値と臓器障害の程度が乖離）
3） 薬物治療抵抗性の高血圧の場合
4） 降圧薬投与中に低血圧を示唆する徴候がみられる場合
5） 早朝に高血圧を示す場合

Ⅳ．保険適応

臨床上の有用性があり早急に保険適応が望まれる．高血圧患者の数と医療経済を考慮すると，適応の制限と妥当な保険点数の設定が必要である．

Ⅰ　ABPM測定手技の標準化

24時間血圧測定法は欧米では ambulatory blood pressure monitoring（ABPM）法と称されている．それに対する適当な和訳はなく，自由行動下血圧測定法[1] あるいは携

帯式血圧測定法[2]という言葉が用いられているが，ここでは ABPM 法と略す．ABPM 法には直接（観血）法と間接（非観血）法とがあり，間接 ABPM 法では測定時には上腕を安静に保たなければならず必ずしも「自由行動下」とは言えないからである．

ABPM 法は1960～70年代に開発された[3-5]．我が国でも1980年代に入り，電子工学の進歩により装置も小型化され，より実用的となった[6, 7]．

1 ABPM 装置の精度評価

1-1. ABPM 法の歴史

聴診法は簡便であり臨床および疫学調査でその有用性が広く認められているが，2 つの重大な問題点がある．ひとつは直接法と比較して数 mm から20数 mmHg の誤差[8-11]を有し，特に拡張期血圧の判別の理論的根拠が不明確な点である．もう一つは，静かな環境下で聴診器でコロトコフ音を聞かなければならないため特定な条件下でないと血圧が測定できないことである．後者の欠点に関して開発されてきたのが ABPM 法であり，英国で1966年に初めて直接法で24時間血圧が測定された[12]．

1 日の血圧には活動時，安静時，睡眠時など多くの条件下の血圧値が約十万個も存在し，必ずしもこれらの血圧と診察室での随時血圧とは相関しない[13]．1959年 Smirk ら[14]は随時血圧よりも基礎代謝を測定するような安静状態の血圧（基礎血圧）の方が，また1966年 Sokolow ら[15]は ABPM 法の平均値の方が高血圧症の重症度や予後と相関することを報告し，聴診法による随時血圧に対する反省がなされるようになった．この頃の ABPM 装置は高価で重量も重く臨床には用いられなかったが，今日では軽量小型で廉価な装置が多数開発され一般的にも使用されるようになっている（表1）．

1-2. ABPM 法の種類と精度検定

間接 ABPM 法には聴診法をマイクロホンに置き換え血管音（コロトコフ音）を自動的に判定して血圧を測定するマイクロホン（KM）法と，カフ圧の脈圧による圧振動（oscillation）を分析して血圧を測定するオシロメトリック（OS）法とがある．最近は両者を同時測定でき，雑音などのため KM 法で測定できない時は OS 法で補間できる装置が多くなっている．指部で OS 法あるいは一拍毎に血圧を測定できる Pinaz 法[16]を用いた ABPM 法もあるが，まだ研究段階で実用的とは言えない．

直接 ABPM 法と比較して KM 法あるいは OS 法には次のような問題点がある．第一は聴診法の精度上の問題点がそのまま残っているため，KM 法も OS 法も直接法と比較して収縮期血圧を低目に拡張期血圧を高目に測定している．第二に，測定時には上腕を安静に固定する必要があるため，真の自由行動下の活動時の測定を行っていない[2]．第三に，一拍一拍連続して血圧を測定できず通常では15～30分毎に測定しているため，1 日約100点，1 日の血圧値における1000分の 1 のサンプル値しか得られない．間接 ABPM 法は血圧日内変動のうち，長時間変動成分の一部を観察できるのみである[17]．直接 ABPM 法と間接 ABPM 法の比較では，後者では昼間覚醒時血圧を低目に，夜間睡眠血圧を高目に測定する傾向がある[18]．間接 ABPM 法ではその測定値を解釈する上で，以上のような問題点をまず念頭におく必要がある．

間接 ABPM 装置の精度検定は，聴診（法）を基準にして行われている．現在 ABPM 装置の精度検定は AAMI（The Association for the Advancement of Medical Instrumentation）と ANSI（The American National Standard Institute）との合同勧告である AAMI SP-10 standard（1987年，1996年改訂）[19, 20]，または BHS（The British Hypertension Society）の勧告（1990年，1993年に

表1　ABPM装置の種類

製造元	品名	血圧測定方式	重量（kg）	加圧方式
A&D 社	TM2410 TM2420 TM2421/2425*	KM KM KM/OS	1.50 0.39 0.37	G P P
コーリン電子社	ABPM630/ AA-200	KM/OS	0.82	G
Del Mar Avionics 社	1990P-IV	KM	0.82	P
Instromedix	BARO-GRAF24	KM	0.34	P
フクダ電子	FB-240	OS/KM	0.37	P
Oxford社	Medikog ABP	KM	0.57	P
Sensormedix 社	Diasys 200	KM	0.51	P
日本精密測器	DS-240	KM/OS	0.45	P
Space labs	90202 90207	OS OS	0.36 0.35	P P
Suntech	Accutracker II	KM	0.36	P
パラマ・テック	AT-200	OS/KM	0.36	P
テルモ社	ES-H531	OS/KM	0.24	P

KM : コロトコフ・マイクロホン社
OS : オシロメトリック社
G : CO_2ガスボンベ法
P : 自動ポンプ法
＊multi-biomedical recorder

表2　ABPM装置の精度

Type		Accuracy (SBP/DBP)		BHS-Criteria	Author
A&D	TM2420	KM	−1.2/−2.5	B/B*	Tochikubo，et al. [55]
		KM	−1.8/−3.5	B/B	Paratini，et al. [56]
	TM2421	OS	−1.2/−1.3	B/A	Imai，et al. [57]
	TM2425	KM	−2.2/−1.0	B/A*	Tochikubo，et al. [58]
Colin	ABP630	KM	−1/3	C/B**	White，et al. [59]
Der Mar Avionics Pressurometer IV		KM	−2/−3	C/D	O'Brien，et al. [60]
Spacelabs	90207	KM	−1/−3	B/B	O'Brien，et al. [61]
Suntech	Accutraker II	KM	−1.3/−4.5	A/C	Taylor，et al. [62]
Terumo	ES-H531	KM	0.9/0.1	A/A	Kuwajima，et al. [63]
		OS	1.1/2.7	B/B	

*Sun法24)による変換，** 直接法と比較　　SBP/DBP mmHg

改訂)[21, 22]に準拠して行われている．BHS プロトコールでは，まず十分訓練された観察（測定）者によって，同一機種のバラツキ（偏差）を 3 台以上の機器について，水銀血圧計との同時測定により検定を行う．さらに昼間15分毎，夜間30分毎の測定間隔で 8 日間の実地使用試験を行い測定欠損の頻度を検定する．以上の試験に合格した機種に対して，血圧および年齢がまんべんなく分布している85人以上を対象として聴診法と比較する．聴診法との比較では2人の測定者が同時診察を行い，坐位のみならず臥位や立位での測定も実施し，scatter plotting，Bland and Altman plotting などの判定法[23]が推奨されている．

AAMI では聴診法との差とその標準偏差が 5±8 mmHg 以内，BHS では 5 mm Hg 以内が80%（1990年）ないし60%以上（1993年）の A〜B の Grade が好ましいとしている．AAMI と BHS 両法の判定互換法も考案されている[24]．本邦で主に用いられている各種 ABPM 装置の精度と Grade を表 2 に挙げた．世界に普及している ABPM 装置43種のうち 9 種のみが A〜B Grade であったとしているが[25]，幸い本邦で市販されている ABPM 装置はおおむね合格の範囲にあると思われる．

1-3. ABPM 法の安全性

ABPM 測定時に伴う問題となるような合併症は，極めて少ないものであるが，稀なるものとして肘関節滑液包炎の合併[26]，カフ圧迫によるしびれ，握力低下を伴う急性神経痛[27]の例が報告されている．各装置とも約280 mmHg まで加圧できるため，重症高血圧症例では圧迫が強くなり，さらに体動などのエラー発生時は再加圧を行っているので，このような上腕のしびれを訴える例が経験される．特に就眠時にはこの圧迫感のため，睡眠障害を伴うことがあり，その時には収縮期血圧が上昇してしまうことも報告されている[28]．検査前に，このようなことがあり得ることおよび検査の中止法をあらかじめ被験者に説明しておく必要がある．また安全性ということと無関係ではあるが，病院以外で ABPM 装置を装着することは外見上恥ずかしいと感ずることが多く[29]，装置ができるだけ見えないような服装についてのアドバイスをしておくことも大切である．

2 ABPM 測定法とその解析

2-1. 測定法

ABPM 装置には，測定開始時間，測定間隔，測定時間（24〜48時間）などがあらかじめプログラムできるようになっている．測定開始にあたっては，Y 字管を用いて試験的に聴診法と同時測定を少なくとも 3 回行い，その平均の誤差が 5 mmHg 以内であることを確認する．測定誤差にはカフやマイクロホンの位置ずれなどが影響するので絆創膏などで固定する．また，あらかじめ被験者に，測定時には上腕を安静にするよう注意しておく．測定開始時間は今のところ特に基準は無く，覚醒時間帯ならば何時から始めても良いが，初めて測定する人にとってはそれがストレスとなるため就眠時より数時間前から始めるのが好ましく，また最初の 1 時間は緊張のために血圧が上昇していることが多く，解析から除外する．測定間隔は昼間10〜30分間隔（夜間は30分間隔）とする[30]．1 時間以上の間隔ではエラーが発生するとポイント数が少なくなり，就眠時間帯には数ポイントのサンプルしか得られないので好ましくない．被験者には行動記録表を渡し，就床と起床時間，食事や日常活動を記録し

てもらう．ABPM 測定値は，睡眠時間，日常活動度，体位，季節や温度，食事や嗜好（喫煙，コーヒー，アルコール，入浴等）などに大きく影響を受ける[31－33]．さらに日差変動としては，休日と活動日（週日），入院と外来では，身体・精神活動の低い前者の方が昼間の血圧は低目に測定される．活動度，体位，環境温度，心電図，RR 間隔による自律神経活動などを同時記録でき，上述の日常活動条件の客観的な評価に役立つ ABPM 装置も考案されている[31]．

2-2. 測定結果における誤差の判定

ABPM 法は日常行動下で測定を行っているため活動による雑音，カフのずれ（肘関節への移動）やゆるみ，体位などにより多くの誤差要因が加わる．とくにカフの中心が心臓の位置より高くなったり低くなったりすると（その差を h cm）静水圧の差が加わることになる（誤差△mmHg＝h×10×1.055/13.6）．夜間就眠中の体位変換による静水圧誤差を取り除くことは困難であるが，昼間覚醒時のカフ位置についての注意は必要である．

測定値の解析に当たり，これらのエラー値を除く必要がある．本邦での代表的 ABPM 研究である J-MUBA（Japanese Multicenter Study on Barnidipine with ABPM）の研究班では，あり得ない範囲として以下の条件をひとつも満たさない実測値は除外する案が提案されている[34]．

1） 70 mmHg≦SBP（収縮期血圧）≦250 mmHg
2） 30 mmHg≦DBP（拡張期血圧）≦130 mmHg
3） 20 mmHg≦脈圧≦160 mmHg

経験的に収縮期血圧と拡張期血圧との関係から，60 mmHg＜DBP＜150 mmHg において脈圧（PP）＜0.41×DBP－17（mmHg）の血圧測定値を除外したり[35]，24時間血圧の SBP と DBP の散布図の95%棄却楕円外の値を除外する方法も考案されている[36]．

II ABPM データの解析・評価法

1 ABPM 測定値の意義

ABPM 法による測定値の意義は，外来随時血圧と対比して表 3 のようにまとめられる．ABPM 法の基本的な特徴は測定回数の多さである．家庭での自己測定血圧の場合も，1 日に何回も測定し，1 日のみならず 1 ヵ月の平均をとればサンプル数も多くなり，ABPM 法による昼間血圧平均に匹敵する推計学的信頼性の高い値が得られる．何回も測定した血圧値の平均はある個体の固有の血圧レベルをより良く反映すると考えられ，事実 ABPM 値は患者の心血管系臓器障害や予後をより良く予測する[37, 38]．このような情報は，診察室以外では正常血圧を示す白衣高血圧の診療には不可欠である．

表３　随時血圧と ABPM の比較

	随時血圧	ABPM
測定頻度	小	多
短期変動性の評価	不可	可
概日変動性の評価	不可	可
夜間血圧の評価	不可	可
長期変動性の評価	不可	不可
再現性	不良	良
白衣現象	＋	－
薬効評価	不適	適
薬効持続時間の評価	不可	可
予後予測能	低	高

その他に ABPM 法により特異的に得られる情報は，夜間睡眠時の血圧，睡眠より早朝覚醒に到る血圧上昇（morning surge），昼間の行動期，労作時の血圧などがある．さらに，一定時間間隔で測定しているため血圧日内リズムや血圧変動性の分析に役立つ．睡眠時夜間基底血圧や概日リズム，血圧変動性などと高血圧性臓器障害との関連が注目されている[38－40]．また，こうした ABPM の性格から，1 日を単位とした降圧薬の効果の評価にあたって，ABPM は随時血圧よりも適した方法と考えられる．ただし，これを保障するものは測定値の良好な再現性であるが，ABPM 法は自由行動下の測定であるため，日差の影響を免れず一定の限界があることも事実である．

2 ABPM パラメータの定義と基準値

2-1. 24時間平均値，昼間平均値，夜間平均値の定義

ABPM 測定値による高血圧基準，正常血圧基準は明示されておらず，従って ABPM に基づく標準化された高血圧診療は確立されていない．1997年の米国合同委員会第6次報告（JNC-VI）[41]や1999年の WHO/ISH 高血圧治療ガイドライン[42]は，これまでの様々な研究を総括し，ABPM の正常域を提示してきた．

昼間労作時血圧や夜間就眠時血圧は，それぞれ異なっ

た臨床的意味を有するものと考えられ，昼間平均値，夜間平均値が算出され，それぞれの基準値も呈示されている．その際，昼間，夜間を分離する方法が問題となるが，これまでのところ統一的な昼間，夜間の分離方法はない．昼間－夜間の分離をあらかじめ設定された固定時計時間で行うことは大きな誤差の原因となる．従って，昼間－夜間の分離は被験者の行動記録に基づくのが最良だが，就床・起床時は大きな血圧の変動とともにアーチファクトが多く入り込む余地があることから，近年では，short-window を用いた昼間，夜間の分離が一般に行われるようになった．即ち，昼間行動期を午前 8 時から午後 9 時，夜間就眠期を午前 0 時から午前 5 時などのように短くとるようにする方法である．J-MUBA の500例の検討によれば，行動記録による分離と short-window による分離の間には殆ど差がなく，これら 2 つの方法が昼－夜の分離には応用され得る．

24時間の平均値を算出する場合にも問題がある．通常24時間 ABPM 法では，昼間は高頻度に，夜間は低頻度に測定が行われる．従って，全測定値の単純平均値は夜間血圧の比重を小さくすることとなる．通常はこの比重を調整するために，

24時間 ABPM 平均値＝(昼間血圧平均値×覚醒時間＋夜間血圧平均値×睡眠時間)/24

といった計算を行いその値を得る．

2-2. ABPM 測定値の基準値

a）統計的処理に基づいた基準値

ABPM の判定基準は地域，職域，あるいは正常血圧者から得たデータの統計的処理に基づく暫定的な基準である．正常血圧域あるいは高血圧域を設定する統計的な処理に際し，二つの方法が考えられる．

一つは職域，地域などで高血圧者，降圧療法中の者を含めた全対象の ABPM 測定値の分布からその統計値を求める方法である．cut-off point をどこにおくかでその値は大きく変わってくる．平均＋1SD 値は正規分布の84%に相当する．本邦の国民栄養調査成績に基づけば全人口の12%が随時血圧で 160 and/or 95 mmHg 以上を示すという．血圧の分布は必ずしも正規分布を示さず，高い血圧レベルに傾いた分布を示すことからある集団の ABPM の95%値，平均＋2SD 値は，相当高い値であり，これを越えるものは ABPM 値からみて確実に高血圧であるといえよう．

一方，本邦での正常血圧の頻度は人口の67%程度と考えられることから，対象地域集団，職域集団の平均＋1SD 値を正常上限にすると，この値は正常上限としてやや高い値をとると思われる．そこで随時血圧で正常を示す対象の ABPM の平均＋1SD 値をとっておけば，これ以下の値を示すものが正常血圧であるとする判断に大きな誤りはなかろう．ただし，高血圧と正常血圧の中間に存するものを境界域高血圧と判断するならば，この境界域の中に真の高血圧や正常血圧が少なからず入り込む可能性のあることを念頭に置かねばならない．

他のもう一つの基準値を求める方法は，地域，職域集団における随時血圧 160/95 mmHg，140/90 mmHg などの既成の血圧標準値に相当する ABPM 値を二者の相関関係から求める方法である．

b）24時間血圧の標準値

O'Brien ら[43]は，アイルランド銀行協会の降圧薬未服用者815人（17～79歳）を対象に，その平均値は 118/72 mmHg であり，平均＋2SD は 140/86 mmHg，95%値は 134/84 mmHg であると報告している．Staessen ら[44]は，本邦のデータを含め世界各国から無治療の随時血圧が正常である3188人のデータを集計し，24時間ABPMの平均値は116±10/70±7 mmHg であり，平均＋2SD 値は，137/85 mmHg，95%値は 133/82 mmHg であったと報告している．Mancia らは，PAMELA 研究の横断的データ分析の結果を報告し，無治療正常随時血圧の1225人（25～64歳）の24時間 ABPM 平均値は 115/72 mmHg であり，平均＋2SD 値は 131/84 mmHg，95%値は 128/82 mmHg であると報告している[45]．また随時血圧と ABPM 値の相関から，140/90 mmHg に相当する24時間 ABPM 値は，男性で 123－127/74－80 mmHg，女性では 118－123/74－79 mmHg であるという．これらを全て総計する形で Staessen は無治療随時正常血圧者9998人のデータからその平均＋2SD 値は 136/85 mmHg，6651人のデータから95%値は 132/82 mmHg であると報告した[46]．

同様な検討は本邦においても幾つかなされている．今井らは，岩手県大迫町の疫学調査から正常者，高血圧者を含めた474人の未治療者（20～89歳）の平均値は 119/70 mmHg であり，平均＋2SD 値は 144/85 mmHg であると報告した[47]．未治療で正常随時血圧を示した448人の24時間 ABPM の平均値は 118/69 mmHg であり，この平均値＋1SD 値は 127/75 mmHg であった．今井らの成績からは24時間 ABPM 値が 145/85 mmHg を越える者は確実に高血圧であり，125/75 mmHg 以下を示す者は確実に正常血圧であるといえる．林らは，名古屋在住の540人（平均年齢41歳）の随時血圧正常者の24時間 ABPM 平均値は 117/70 mmHg であり，平均＋1SD 値は，

130/79 mmHg，平均＋2SD 値は 143/88 mmHg であったと報告している[48]．多施設協同研究の成果としては，厚生省班会議において川崎らは，18－93歳の644人の随時血圧正常者で，男性の ABPM 平均値は 121/73 mmHg，女性 113/69 mmHg，平均＋1SD，2SD は男性でそれぞれ 131/81，141/89 mmHg，女性で 125/78，137/87 mmHg であったと報告している[49]．これらの成績を付表1に示す．同様に昼間，夜間の基準値に関する報告をそれぞれ付表2，付表3に示す．

c）長期予後成績に基づいた基準値

本来，ある血圧測定値の正常域，異常域の決定は，それら血圧値と総死亡，脳心血管死亡との間の長期予後調査に基づかねばならない．これまでに ABPM と予後の関係を示した研究が認められるが，これらは高血圧患者を対象とした研究であり，基準値の設定や non-linear な関係を見いだすことは不可能である．

今井らは，1987年以来，岩手県大迫町において，ABPM に基づいた予後調査を行い，これまでに予備的分析結果を報告している[50－52]．20歳以上の成人，1542人を平均6.2年追跡し，その間に117人の死亡を認めた．基礎24時間 ABPM 値と総死亡の間には，Cox 比例ハザードモデルにより，二次曲線関係が認められた．そこで，相対危険比（RH）が最小となる点を RH＝1 としその 95％CI をもって，正常血圧とするなら，＞134/79 mmHg が24時間 ABP の高血圧域ということができる（図1）[53, 54]．以上の成績を基に今井らは，24時間 ABPM の高血圧域を 135/80 mmHg 以上，正常域を 125/75 mmHg 未満と提案している（表4）．本来の基準値はこうした長期予後成績から得られるべきものであり，現在進行中の観察研究の成果が待たれる．

図1　24th ABPM値と相対危険比（RH）

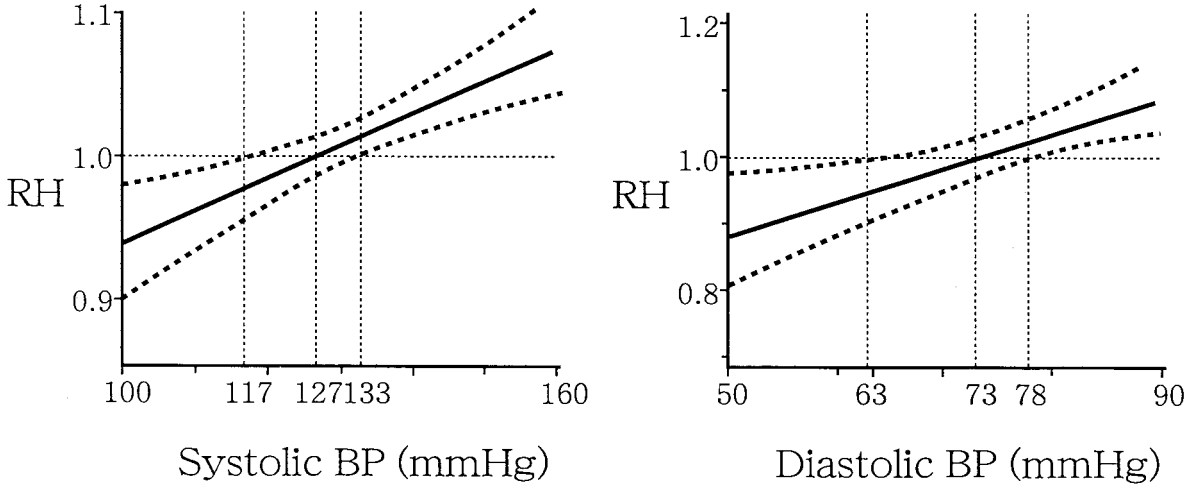

表4　大迫研究に基づく24時間 ABPM 値の基準値

	24時間 ABPM (mmHg)	基準値 (mmHg)
Cox モデルにより得られた高血圧域		
nonparametrical 分析	≧133/≧78	≧135/≧80
parametrical 分析	≧134/≧79	
Cox モデルにより得られた最低の相対危険を示す血圧レベル	111-117/＜72	＜125/＜75
随時血圧140/90に相当する血圧	124/76	
随時血圧正常を示す人の ABPM の平均±1SD	129/76	

3 白衣高血圧

3-1. 定　義

白衣高血圧（white coat hypertension）とは，通常の日常生活においては，正常血圧であるが，医療環境においては再現性よく，繰り返し高血圧を呈するものをいう[64]．ここでいう医療環境とは，病院，診療所，または集団検診などにおいて，医師，看護婦など医療従事者によって血圧測定がなされる状況をさす．

白衣高血圧は，真の高血圧とは区別されるが，医療環境下での血圧上昇は，白衣高血圧を示すもののみならず，境界域あるいは真の高血圧患者にもしばしば認められる．これは，白衣現象（white coat phenomenon），または白衣効果（white coat effect）と呼ばれる[65]．したがって，白衣高血圧とは，白衣現象を示す例のうち，医療環境以外では正常血圧である例と定義される．

白衣現象には狭義のものと，広義のものとがある．前者は，診察室での血圧測定による血圧値（随時血圧）とその直前の血圧値との間に格差があるものをさす．後者は，診察室での随時血圧と，24時間血圧測定による活動時血圧あるいは，家庭血圧との間に格差があるものをさす．これは，純粋な白衣現象のみが反映されるとは限らず，血圧日内変動や，活動，情動など多くの因子により影響を受けることに留意する必要がある．

逆白衣現象は，随時血圧が，ABPM 値や家庭血圧より低値の場合を指す．これは，特に高血圧治療中の患者に見られることが多く，降圧薬の服用による降圧効果が最大になった時点に外来血圧が測定される場合に見られることが多い．その他，自然の血圧日内変動によることもあり得る．この現象がみられる患者では，一日の血圧値が過小評価されることがあるので注意を要する．

3-2. 頻度とその規定要因

白衣高血圧の頻度の報告は多数なされているが，その結果には大きな差異がある．頻度に差がある理由としては次に掲げる要因が一定していないことによる．

a）基準値による差

従来の報告によれば，24時間血圧または家庭血圧の基準値が様々であり，白衣高血圧の頻度は14%から74%にまで幅広く分布している[66]．高血圧患者について，ABPM の正常範囲を種々の文献に見られる値を適用させると，同一集団で白衣高血圧の頻度が12%から53%に変化する[67]．PAMELA 研究の成績に基づく ABPM 値の日中における正常範囲を 130/85 mmHg 未満とすると，白衣高血圧の頻度は10－15%にとどまると言われる[68]．日本で行なわれた高血圧患者の血圧日内変動に対する降圧薬の影響を検討した多施設共同試験（J-MUBA）においては，白衣高血圧の定義として，24時間 ABPM の平均値＜125/75 mmHg，昼間血圧の平均値＜130/80 mmHg の 2 つが提案された[69]．

b）対象年齢による差

加齢とともに随時血圧と ABPM 値との差が大きくなり，老年者の白衣効果は，収縮期，拡張期期血圧ともに，若年者よりも大きいと報告されている[44, 45, 47, 70]．一方，20歳未満の青年では，白衣高血圧の頻度が74%との報告がある[71]．

c）性　差

白衣効果は，女性が男性より大きいとの報告がある[45]．治療中の高血圧患者において，外来血圧と ABPM 値との差は女性が有意に大きく，その差が高度の患者は男性より女性が多いという[72, 73]．

d）血圧レベル

随時血圧のレベルが重症になる程，白衣高血圧の頻度は低下する[74, 75]．JNC VIによる高血圧分類に従った検討でも，重症度が進むにつれて，白衣高血圧の頻度は減少する[74]．しかし，stage 3 の高血圧に分類される患者であっても，白衣高血圧は存在しうることに留意を要する．

e）高血圧治療例

高血圧の治療により，降圧が得られると同時に，血圧変動性が改善される[76]．しかし，降圧治療例を含む白衣効果の頻度の検討では，治療例35%（47例/136例），未治療例23%（25例/108例）と大きな差を認めていない[77]．

f）治療抵抗例

治療抵抗性を示した高血圧のうち，白衣効果が大きいことによると推測される例は少なくない[78, 79]．治療抵抗性高血圧に対して，ABPM，家庭血圧による白衣効果の影響を除外する必要がある．

以上の種々の要因を考慮して，基準を設定し検討された白衣高血圧の頻度の主なものを付表 4 に示す．

3-3. 診　断

初回測定の随時血圧により，高血圧を示す例の最終診

断は必ずしも真の高血圧ではない．繰り返しの受診や，血圧測定により，慣れの現象による血圧下降がみられる場合が多い．また，同じ受診機会に，2 回以上血圧測定をすると，しばしば徐々に血圧が下降する．これらの事実を踏まえて安定した随時血圧を得た上で，非医療環境下での血圧を同定する必要がある．一般に看護婦が測定したほうが白衣効果が少ないものの，約20%に白衣高血圧が認められるという[64]．

外来診療において，白衣高血圧を疑う手がかりとして，以下の点があげられる．

1） 随時血圧が中等症以上（拡張期血圧＞105 mmHg）であるにもかかわらず，標的臓器障害が少ないか，全くない．
2） 血圧測定の際に心拍数増加が見られる．

3-4. 高血圧への進展

ストレスに対する昇圧反応の大きさは，将来の高血圧発症を示唆する指標となる可能性がある．ただし，心理的ストレスによる昇圧と，白衣現象または白衣高血圧とは，必ずしも一致せず，白衣高血圧の病態は，まだ解明されていない．白衣高血圧が真の高血圧に進展する頻度についての縦断調査は，現時点では十分行なわれていないので詳細は不明である．

37ヵ月間にわたる白衣高血圧の観察により，ABPM による高血圧基準を満たしたものが12.5%という[80]．6 年間の観察で，80%近くが持続性高血圧に移行したとの報告も見られる[81]．一方，随時血圧による高血圧（診察室高血圧）81例の 5-6 年間の観察により，60例（74%）が，昼間24時間 ABPM 平均値≧140/90 mmHg を示したとの報告がある[82]．随時血圧は，経過観察中に減少傾向を示しており，白衣高血圧は，真の高血圧とは異なることに留意する必要がある．他に10～40%の割合で持続性高血圧へ移行するとの報告もみられ，その頻度には大きなばらつきがみられる．

3-5. 臓器障害

白衣高血圧における臓器障害の有無については，相反する成績が多く報告されている．つまり，白衣高血圧において，真の高血圧と同程度ではないにしても，臓器障害があるとする報告と，これを認めないとする報告がある（付表5）．この理由としては，1）白衣高血圧の診断基準が一定でない，2）白衣高血圧における ABPM の平均値が，正常血圧のそれと比較して有意に高値のものから，有意差のないものまで様々である，3）対象数および観察年数が十分でない，4）年齢層によって成績が異なる等の理由があげられる．

白衣高血圧のうち，24時間 ABPM 平均値が正常血圧のそれより有意に高い集団では，臓器障害を認める傾向がある．つまり，24時間 ABPM の平均値が正常者と有意差のない白衣高血圧では，臓器障害はないか，あっても軽度と考えられる．また，若中年者を対象とした研究と老齢者を対象としたものにより結果は相反する[83, 84]．

3-6. 長期予後

白衣高血圧の長期予後に関する確立した見解はまだ得られていない（付表6）．しかし，白衣高血圧は，真の高血圧と比較すると，長期予後は良好と考えられる[85]．その根拠としては，a）真の高血圧に比べて，臓器障害は有意に少ないか，その程度が軽い，b）白衣高血圧が真の高血圧に進展するのは一部の例であり，多数例は，白衣高血圧に留まる，などが挙げられる．

一方，a）白衣高血圧の予後は，正常血圧とほぼ同様と考えてよいか，b）特に若年層についての長期予後，などに関する結論はまだ示されていない．白衣効果の程度と予後との間には相関はないとされる[86]．今後，より大規模で長期にわたる研究を要するが，現時点では，少なくとも，数年間の観察の範囲内では，白衣高血圧は，正常血圧との間に予後の差はないと考えられる．

3-7. 治　療

薬物療法の有用性の検討は，介入試験によらねばならないが，これはまだ確認がなされていない．白衣高血圧の治療の必要性は完全には否定し得ないが，ただし治療を実践する際には以下の点を念頭に置く必要がある．

a） 現時点では，白衣高血圧（現象）を特異的に治療する方法は確立されていない．
b） 通常の降圧薬治療による，白衣高血圧に伴う軽度の臓器障害に対しての効果は不明である．
c） 通常の降圧薬治療は，特に高齢者に対しては，過度の降圧を引き起こし，虚血性の臓器障害の引き金となる危険性がある．

白衣高血圧に伴う臓器障害の予防のために，非薬物療法（生活習慣の是正）の実践が望ましい．非薬物療法の内容は，高血圧患者に対するものと同様である．随時血圧が極端に高い例や，動脈硬化を促進させる他の危険因子を有するか，すでに臓器障害を発症している白衣高血圧に対しては，降圧薬治療による利益と不利益を十分に考慮した上で治療を始める．臓器障害がない白衣高血圧に対しては，積極的な降圧薬治療を行なう必要はないと考えられる．注意深い経過観察により，真の高血圧への

移行，臓器障害の発症などを早期に発見する努力が必要である．

4 夜間血圧

4-1. 夜間血圧の評価法

ABPM 法のみが夜間睡眠血圧を測定できる．「夜間」という意味には，就眠という生理的状態が含まれている．しかし，夜間血圧と睡眠血圧とは必ずしも一致しない．また脳波上の睡眠時相によって血圧は異なり，徐波睡眠相（深睡眠）で最も血圧は低下し，REM 睡眠には大きな血圧動揺がみられる[87−89]．従って，夜間と言えども覚醒時間帯が多ければ真の睡眠血圧より夜間血圧はかなり高くなってしまう[31]．特に高齢者では夜間尿のため起床することが多く，このことを評価の上で配慮しなければならない．また ABPM 法は上腕カフ加圧を行っているため，初めて ABPM 法を行う人では加圧のために覚醒ないし睡眠深度が浅くなり血圧が上昇することがあり[90, 91]，とくに睡眠障害を有する患者ではカフ加圧時に覚醒して血圧が上昇（14/4 mmHg）することが報告されている[28]．

夜間血圧は，睡眠深度により変動するため，その再現性は必ずしも良くない[92−94]．このため，血圧日内変動を昼間血圧（BP high）と夜間血圧（BP low）の 2 相の矩形波に分け，最適な 2 相矩形波を計算する方法（square wave fit）[95]や累積加算（cumulative sums）法[96]によって夜間血圧（BP min）を再現良く推定する方法が考案されている．栃久保らは，心拍数と血圧の相関式と最小心拍数から導き出される夜間の推計学的「基底血圧値」を提唱している[39, 97−100]．

4-2. 夜間血圧（絶対値）の意義

夜間基底血圧は，血圧変動における外因成分の影響が少なく，主に内因成分により規定され，この時の心拍出量係数は個人差が少なく，全末梢血管抵抗係数に依存している[99]．一方昼間血圧には若年者では心拍出量増加分が多く関与し，高齢者では全末梢血管抵抗の増加分も関与する[101]．また，夜間血圧には食塩感受性高血圧患者では食塩摂取量も関与しているとの報告がある[102]．

夜間基底血圧の絶対値が高い者ほど，高血圧重症度や左心室重量係数（LVM index）が増加する傾向がみられ[39, 40]，また高血圧重症度が高ければ夜間睡眠血圧も高い傾向がみられる[39]．しかし，昼間血圧は高血圧重症度が高いと高くなるが，逆に昼間血圧が高くても必ずしも重症度が高くないことがあり，昼間血圧平均と夜間基底血圧の比（昼間血圧上昇率）は重症高血圧患者では小さくなる傾向がみられる[39]．重症高血圧患者では昼間活動が少なく，このため昼間血圧上昇率が低い可能性がある．これらのことより，夜間睡眠血圧は昼間血圧よりも高血圧重症度を良く反映しているものと考えられる．

これまでの報告では，夜間と昼間血圧および LVM index の相互関係について，meta-analysis の結果では LVM index と両者の相関に差が無いとするもの[103]，夜間収縮期血圧の方が，昼間収縮期血圧よりも相関係数が高いとする報告[104−106]，昼間血圧の方が相関が高いとする報告[107, 108]など一定していないが，Palatini ら[109]は，462 例の高血圧患者において夜間血圧が高い例ほど高血圧性臓器障害スコアが高いと報告している．

5 血圧日内変動

人の血圧には内因性の日内リズムが存在するといわれ，終日臥床していても昼間高く，夜間に低下する周期が認められる．しかし，実際に日常生活を営む人間においては血圧変動は身体的活動度や精神的活動度によって影響され，これらに同調した血圧変動を示す[110−114]．シフトワーカーの ABPM は，時計時間よりも身体活動レベルに従った血圧変動パターンを示す[110, 111]．この現象は，正常者や多くの本態性高血圧症患者において認められるが，本態性高血圧症の一部を含め，ある種の病態でこの日内変動性が障害され，時には日内変動が消失したり逆転する．表 5 に，血圧日内変動が障害される様々な病態をあげる．様々な病態における血圧日内変動性の変化は，血圧日内変動成立の機序解明への一つのモデルとして注目される．

表 5　動脈硬化，臓器障害，臓器虚血と血圧日内変動

1．脳血管障害
　無症候性
　症候性
　Binswanger 型脳血管痴呆
2．心筋梗塞，心不全
3．動脈硬化性腎動脈狭窄に伴う腎血管性高血圧症
4．閉塞性動脈硬化症
5．睡眠時無呼吸発作性症候群
6．高齢男性
7．悪性高血圧，高血圧性脳症
8．子癇，前子癇

5-1. 本態性高血圧

a）血圧日内変動の評価と再現性

昼夜の血圧変動性は，内因性の生理的および病態生理的因子と外因性の精神的および身体的活動度などの環境因子の両者によって影響される．

昼間覚醒時の平均血圧の10%以上夜間に下降するものを dipper，10%未満を non-dipper，dipper の中でも20%以上の血圧下降を示すものを extreme-dipper と定義することが多い[69]．しかし収縮期血圧，拡張期血圧あるいは平均血圧のどれを用いるかについてはコンセンサスは得られていない．カットオフラインについても確かな根拠はなく，正常血圧および高血圧者数千名からなる集団の成績をプールした international data base[115] によると，夜間の血圧下降度の平均は 16.7±11.0/13.6±8.1 mmHg で，パーセンテージでは収縮期血圧は覚醒時の13%，拡張期血圧は17%夜間に下降している．non-dipper を10%カットオフライン値を用いて定義した場合，その頻度は高血圧患者の約30%であった．

しかし，このように定義された血圧日内変動パターンの再現性は，それほど満足できるものではない[46, 116]．それは，夜間の睡眠や日常生活行動の変化にこれらの値は相当の影響を受けることが予測される以上，当然といってもよい．昼夜の区別も，患者の日誌に基づいて就寝，起床時刻を判定すべきで，固定した時間帯で昼夜を区切ると再現性はさらに悪くなる．固定した時間帯を用いる場合は，例えば昼間を 1000-2000 h，夜間を2400-0600 h（short-window）のように狭く限定した方がよい[69]．

b）dipper，non-dipper

1984年，本態性高血圧患者の中に正常な夜間の血圧下降がみられないタイプが存在し，それらの患者は虚血性心疾患や脳血管障害などの高血圧性臓器障害の症状を高率に有していることがはじめて報告された[117]．後に，夜間血圧下降のみられるものを dipper，みられないものを non-dipper と呼ぶようになった[118]．

本邦では，老年者高血圧において non-dipper が dipper よりも，MRI 上の無症候性ラクネや側脳室周囲の虚血性変化（periventricular hyperintensity，PVH）を高率に有することが示された[119]．同様な結果が左室肥大[105]，微量アルブミン尿[120] においても報告されている．現在まで，血圧日内変動と脳，心，腎の高血圧性臓器障害が関連しないとする報告はむしろまれで，non-dipper 型血圧日内変動と高血圧性臓器障害の進行が関連するという概念は，ほぼ確立したものとなっている．

non-dipper と dipper 型高血圧患者の前向き追跡調査をまとめた結果では，non-dipper 型血圧日内変動を示す患者群は，dipper 群に比し，心血管事故のリスクが大きい[85]．この研究では，このような差は特に女性で顕著であった[121]．本邦では，高血圧を合併した糖尿病患者をdipper 群と non-dipper（夜間血圧上昇）群に分けて予後をみた場合，他の因子と独立して，後者の死亡率，罹患率が有意に高いことが報告されている[122, 123]．

c）extreme-dipper

脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性臓器障害の少なくとも一部は夜間の過度の血圧低下によって生じる可能性があり，dipper 型でもそれが顕著な場合は，虚血性臓器障害が進行している可能性がある[124－126]．高齢者高血圧を対象にして，覚醒時の血圧に比し夜間の血圧下降がより大きい群を extreme-dipper として，それらと non-dipper，dipper の 3 群間で高血圧性臓器障害について比較した成績が報告されている[124]．すなわち，non-dipper とともに， extreme-dipper においても無症候性脳血管障害が進行しており，夜間の降圧度には臓器障害，特に虚血性脳血管障害との関連からは適正な程度というものがあって，それ以上でも，それ以下でも障害が進行することを示唆している．同様な趣旨の結果が大迫の疫学調査でも報告されている[127]．さらに，虚血性心疾患を合併した高血圧患者において，extreme-dipper 型血圧日内変動を示すものに，治療により夜間の虚血発作がむしろ増加したとの報告がある[126]．

d）異常な血圧日内変動の原因，機序

夜間の血圧降下がみられない患者では，高血圧性臓器障害が進行しているとしても，その関係が原因か結果かは，必ずしも明らかでない．24時間高い血圧が持続するために臓器障害がはやく進行するという考えがある一方，臓器障害が進行すると夜間臓器血流の低下を防止するために 2 次的に血圧が夜間高く維持されるという説も成り立つ．dipper 型高血圧患者が臓器障害の進行とともに non-dipper パターンに変化すること[128, 129]，高齢者ほど non-dipper 型血圧日内変動が増加する疫学的事実は non-dipper 結果説を支持している[47]．

何故，non-dipper では夜間の血圧下降が起こらないのかについては不明である．交感神経系の日内変動と最も密接に関連しているであろうことは容易に推察できる．心拍数の変動を周波数分析したパワースペクトラムから，相対的な交感神経活性を LF/HF（低周波成分/高周

波成分）として求め，non-dipper では，それが夜間減少するリズムが消失していることが報告されている[130]．実際，α遮断薬は non-dipper でのみ夜間血圧を降圧させた[131]．

さらに，夜間血圧が低下しない機序の一つとして，血圧の食塩感受性が亢進していることが示唆されている．食塩摂取により血圧が上昇する食塩感受性高血圧は non-dipper パターンを示し，食塩感受性の程度と夜間の血圧降下度との間には有意な相関がみられた[132]．non-dipper の夜間血圧下降は厳重な食塩制限により，dipper 型に変換した[102]．血圧日内変動が腎の食塩排泄に関する機構によって規定される部分が少なくとも存在することが示唆される．

extreme-dipper に脳血管障害が何故多いのかは，現在不明である．一般に想像されているように夜間の血圧低下がもともと高く設定されていた臓器血流の自動調節能下限を下回ったために虚血が進行したのかも知れない[125]．別の可能性としては，夜間の血圧低下よりも，著しい起床後の血圧上昇などで示される血圧の変動性の亢進自体が臓器障害を促進するのかも知れない[133−135]．実際，少なくとも降圧薬非服用下での夜間血圧は，extreme-dipper といえども正常血圧よりも低過ぎることはない．

5-2. 自律神経障害

自律神経障害にはさまざまな血圧異常が伴う．例えば，Shy-Drager 症候群や糖尿病性神経障害では体位に関係なく夜間睡眠とともに昇圧が認められるか，降圧が消失している[136−139]．同様な現象は高位脊髄損傷や Parkinson 症候群[140]の患者でも認められる．

5-3. 臓器移植

心，腎，肝移植後に，高血圧症の発症とともに血圧日内変動が消失するという報告がある．臓器移植では求心路とともに交感神経遠心路も遮断されることから，血圧日内変動の消失にこうした自律神経の遮断が関与していると思われる．事実，神経再生の生じたと思われる長期心移植後患者では，再び血圧日内変動が生じるとの報告がある．一方，移植患者では多くの例で免疫抑制療法がなされており，これが血圧日内変動を障害させる要因の一つと考えられる．

5-4. 脳血管障害

中枢神経系には内因性リズムの生物時計が存在することから，この障害は血圧日内変動に偏倚をもたらすと考えられる．しかしながら，急性脳卒中において血圧日内変動の異常は認められないとする報告もある[141]．夜間降圧度の小さい高血圧で脳血管障害の程度が強く，脳卒中の危険度が高いことが示されている．皮質下病変との関連では，PVH が昼夜の血圧レベルやその変動性及び non-dipper と関連しているという[142]．夜間降圧の小さい高齢者高血圧で無症候性脳血管障害の著しいことが見いだされ，また，Binswanger 型の脳血管性痴呆患者で夜間降圧が消失していることが報告されている[143]．脊損患者における血圧日内変動は高位脊損でのみ障害される．即ち上位の脊損交感神経中枢が日内変動に重要である[144]．

5-5. 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸（sleep apnea）症候群では中枢性にせよ末梢性（閉塞性）にせよ，無呼吸に伴う PO_2 低下が化学受容器を介して，また胸腔内圧の変化が機械的受容器を介して交感神経系の亢進をもたらし，結果として夜間昇圧が生じる．本症候群では夜間の血圧短期変動性が増大している．これは冠動脈疾患の危険因子となりうる[145]．non-dipper の中には未発見の sleep apnea が多く含まれる可能性が示唆されている[146]．sleep apnea の重症度と降圧度は負の相関があり，重症な sleep apnea では夜間血圧に対し殆ど降圧薬の作用はない[147]．

5-6. 腎疾患

a）腎　炎

慢性糸球体腎炎患者は腎性高血圧を有する．慢性糸球体腎炎の進行とともに糸球体濾過量は減少し，この減少とともに血圧日内変動性（昼夜較差）が減少する[148, 149]．殊に糸球体濾過量が 30 ml/min 以下になると血圧昼夜較差が減少するという所見はいずれも共通している．このような non-dipper 型血圧日内変動では腎に限らず，臓器障害の重症度が高いことが知られている．Timio らは 3 年間の予後調査において non-dipper を示す腎疾患でその間の腎機能障害の進展が dipper より著しいことを認めている[150]．またこの間の尿蛋白の増加も non-dipper で著しいという．

Portaluppi らは，非透析末期腎不全患者で ANP の日内変動性が消失していることを認め，これが血圧日内変動の消失となんらかの関係があろうと推論している[151]．GFR の正常な腎実質性疾患の血圧を ABPM でみるとその初期に既に昇圧が認められる．従って腎実質性疾患では早期の降圧療法が必要とされる[152]．エリスロポエチンの使用は透析中の患者で日内変動を小さくする[153]．

b）糖尿病性腎症・インスリン抵抗性

糖尿病性腎症の血圧異常は，特に尿中微量アルブミン排泄（UAE）との関係で検討されている．Ⅰ型糖尿病（IDDM）においては，UAE が正常である時期に既にABPM 値が上昇し，またUAEが正常でも昼間 ABPM 値が上昇する[154]．また UAE が正常で昼間 ABPM 値が正常であるにもかかわらず，既に昼夜較差が制限されており[155]，夜間のわずかな昇圧が UAE の出現に関与している[156－159]．殊に IDDM における UAE 異常は24時間拡張期血圧とともに夜間拡張期血圧の上昇と期を一にする．こうした IDDM における血圧昼夜較差の減少に体液量の増加が関与しているとする成績がある[159]．

Ⅱ型糖尿病（NIDDM）における血圧異常も主に UAE との関係で論じられている．NIDDM においても血圧日内変動性の障害が認められるが，それとともに UAE 量の増加することが知られている[160]．その際この UAE の増加した症例では糖尿病性神経障害が合併していることに注意を要する[161]．

白人に比べて黒人ではより高頻度にインスリン抵抗が認められる．このインスリン抵抗性の上昇とともに夜間の拡張期血圧の上昇，心拍数の増加がある．即ち，黒人の non-dipper はインスリン抵抗性と強い関係がある[162]．

c）慢性腎不全

慢性期血液透析患者の多くで血圧日内変動に異常が認められる[163]．この昼夜較差の減少には体液量の変化があまり関与していないとの報告がある．しかしながら，透析患者の昼夜較差の減少，消失は透析２日目に強く現れるとの報告があり[164]，これは透析患者の血圧日内変動の異常に体液量の変化が関与していることを伺わせる．いずれにせよ透析患者では昼夜較差が減少し，相対的な夜間高血圧を示すことから，結果的に昼間血圧が同等な本態性高血圧患者などに比べて血圧負荷は増大しており，降圧療法が不十分である場合が多い．CAPD 施行中の慢性腎不全患者においても血液透析患者と同様，その罹病期間の長期化に伴い血圧昼夜較差が減少する[163, 165]．

d）腎移植

腎移植患者で血圧日内変動性が障害されていることは古くから知られていた[136－139]．これが腎移植に伴う腎除神経に由来するのか，免疫抑制剤によるのかは興味深いところである．これまでに移植後に用いられる cyclosporine A の作用が血圧日内変動の障害をもたらすとする報告が多い[166, 167]．腎移植後に認められる昼夜較差の減少は移植後の時間経過とともに回復し，non-dipper 型から dipper 型へと元の日内変動に回復するという報告は興味深い[168]．

e）エリスロポエチン

慢性維持透析患者に加え，最近では非透析末期腎不全患者においても腎性貧血の治療にエリスロポエチンが広く用いられている．少量を用いた場合，昇圧は緩徐でわずかであり，これを随時血圧で捉え得ることは困難であるが，ABPM はこれを良く捉え得る[169]．またこの際の昇圧には昼夜較差の減少を伴う[153, 169]．

その他の２次性高血圧については別の章に記した．

6 朝の血圧

6-1. 早朝における心血管系事故

近年，急性心筋梗塞，心筋虚血，心臓突然死などの心事故の発症時刻に関する研究報告が相次いでいるが，それらのほとんどがほぼ例外なく，１日のうちでも早朝に最も多発することを明らかにしている．このような研究報告が相次いだ背景には，急性心筋梗塞の急性期治療に血栓溶解療法，経皮的冠動脈形成術（PTCA）などの新しい治療法が虚血性心疾患の治療にとりいれられるようになり，早期に治療法を選択する上で発症時刻に関する情報が不可欠になったことに関係している．しかし，なによりも重要なことは，近年時間生物学的な観点から生態系をとらえようとする学問が臨床応用されはじめたことが大いに関係している．

急性心筋梗塞の発症頻度に関しては，streptokinase と aspirin の急性心筋梗塞に対する効果を検討した国際的な大規模研究である ISIS-2 において午前6時から11時までの間にピークを形成する発症時刻の分布が明らかである[170]．患者の年齢，性，陳旧性梗塞の有無などにも関係なく，早朝にピークを有するパターンは変わらなかった．早朝のピークを有さない唯一の例外は糖尿病を合併した急性心筋梗塞であった．米国内の多施設研究 MILIS 研究（Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size）[171] においても2999例の急性心筋梗塞発症時刻の分布を調べているが，午前９時における発症が午後11時のそれに比較して約３倍であった．さらに，時計時間よりも覚醒，起床という行動様式を基準とすると，相互の関連がより明確になる．覚醒時刻で補正すると，覚醒 1-3 時間以内における発症は他の時間帯に比べて数倍高頻度であった[172, 173]．また発症患者において覚醒と発症との

間隔をアンケートしたところ，約50%が覚醒後，1 分以内にベッドから離れるというあわただしい起床パターンをとっていた．このことは睡眠から，覚醒，起床という一連の行動に伴う交感神経の急激な賦活が急性心筋梗塞の誘因となったことを示唆している．

心筋虚血も早朝に多発することは以前より知られている．Deedwania ら[174]は25例の冠動脈疾患患者に Holter 心電図における無症候性心筋虚血の発現と double product を指標とした心筋酸素消費量との関係について検討した．その結果，ST 低下は午前 6 時から正午までに全発作の34%が集中しており，発作直前に心拍数および血圧の急上昇がみられ，虚血の誘因となっていたことが示唆された．Mulcahy ら[175]も150例の冠動脈疾患患者の Holter 心電図の成績から，虚血発作は早朝と夕方に 2 つの peak があり，早朝により強いことを示した．心臓突然死は死亡が予想される心臓以外の疾患を有さず，基礎にある心臓疾患としては虚血性心臓病や心筋症を基礎にした不整脈死が考えられるが，最近の報告はやはり，早朝に多発することが示されている．Framingham 研究[176]では目撃者の証言をもとに発症時刻を調査したところ，午前 7—9 時の早朝に多発し，夜間には少ないという報告を行っている．このパターンは目撃者がいなかった例を夜間に追加してもそのパターンは変わらなかったという．Lampert ら[177]は，植え込み型除細動器の event memory を利用して心室頻拍の発症時刻の分布を分析したところ，年齢，左室駆出率，薬剤などとは無関係に午前 9 時にピークを有する日内分布を示した．

6-2. 脳卒中

脳卒中，なかでも脳梗塞は従来は夜間に多いという考えが漠然と臨床医の間に流布していた．しかし，最近の疫学研究は夜間ではなく，やはり早朝に多発することを明らかにしている．Marler ら[178]は，3 年間において 4 カ所の病院に入院した脳梗塞患者1137例について発症時刻を分析した結果，午前 8 時から正午までの時間帯に最も頻度が高く，深夜から午前 6 時にかけて最も少ないという分布を示したと報告している．脳梗塞においては覚醒時に片麻痺の存在に気付く例も少なくない，そこでそのような症例を睡眠時間帯に均等に分布し直しても，なお早朝に多いというパターンは変わらなかったという．脳梗塞患者における入院中の神経症状の増悪もやはり早朝の同じ時間帯に多発していた．Framingham 研究[179]は40年にわたる疫学調査であり，もっとも信頼性の高い研究として知られているが，近年，脳卒中の発症時刻についても調査をおこないっている．その結果，脳卒中の月別の発症では 8 月と 1 月に多発し，6 月に低頻度であった．曜日別では月曜日に多発していた．時刻別の分析では午前 8 時から正午にかけてが最も多発したという．最近，Schillaci ら[180]は24時間血圧をモニタリング中にたまたま早朝起床直後に血圧が急上昇し，脳梗塞を発症した60歳の症例を報告している．

6-3. 早朝高血圧

a）早朝に心血管事故の多発する理由

心血管事故の発症に関連する神経液性因子，血行動態なども，やはり日内変動を呈することが明らかになっている．早朝における交感神経系の賦活に関連して，ノルエピネフリン，セロトニンの上昇がみられるほか，アセチルコリンに対するパラドックスな収縮反応が亢進すること[181]も早朝の心筋虚血の引き金になると考えられる．また夜間における plasma volume の減少が明け方にピークに達する結果，血液粘調度が最も増加することも心筋虚血や脳卒中の早朝発症を説明しうるかもしれない．

血小板凝集能は午前中に亢進し，夜間に低下する日内変動を有することが知られている[182]．午前 6—9 時には血小板に対する ADP および epinephrine に対する反応性が 1 日のうちで最も亢進するが，これは内因性のリズムではなく，臥位を保持したままだとこの亢進はみられないことから，起床という体位変換に関連したものである．血小板の凝集能には血小板α受容体機能の亢進が関与していることが推定されているが，Moore ら[183]は adrenaline に対する血小板凝集反応性は夕方よりも早朝で亢進しているが，血小板の α_2受容体の数や親和性には朝と夕方で差がなく，早朝の血圧上昇とのみ有意な相関がみとめられたことから早朝における血圧の急激な上昇，すなわち morning surge が血小板凝集能を促進する可能性があるとしている．

b）早朝高血圧と脳心事故

急性心筋梗塞の発症機序としては冠動脈内のプラークが剥離し，その欠損部位に血栓が付着することにより冠動脈の閉塞を来す機転が考えられている．早朝における脳心血管障害の発症には，交感神経系の急激な賦活にともなう血圧上昇，血流の増加が冠動脈内に生じているプラークの剥離を促がす．したがって早朝の血圧上昇を抑制することが，急性心筋梗塞の発症を抑制できる可能性が強い．身体活動量を客観的に評価する小型機器を用いて起床と血圧上昇との時間的関連について検討した結果，早朝高血圧には，起床後の身体活動の開始とともに

急激に血圧が上昇するタイプと，覚醒 2 時間前位から徐々に上昇するタイプがあり，前者は高齢者に多く，後者は中壮年者に比較的多くみられることが判明した[184]．早朝高血圧の定義はまだ一定のものがない．J-MUBA では，起床 3 時間前と起床後 3 時間までの収縮期血圧較差が 30-50 mmHg 以上あり，かつ起床後 3 時間以内の血圧値が 170-180 mmHg 以上であるものを早朝高血圧としている[69]．起床後の血圧上昇度と臓器障害の指標の一つであるエコー上の心肥大の程度との相関を検討したところ，両者の間に有意な相関関係が認められた[185]．すなわち，起床後の収縮期血圧の上昇度が急峻なほど，左室肥大の程度が高度である．

早朝高血圧の結果として臓器障害が生じるのか，あるいは臓器障害が進展した結果として早朝の血圧上昇が急峻になるのか，その因果関係については明らかではないが，おそらく悪循環が生じるために臓器障害が進展すると思われる．

c）早朝高血圧の機序

覚醒と起床という一連の行動は，全く異なった行動様式であるが，そのいずれが早朝高血圧の trigger として重要であろうか．Khoruy ら[186]は覚醒して，直ちにベッドから離れた日と，覚醒後しばらくベッド内にとどまった日の早朝の血圧，脈拍変動を検討している．その結果，覚醒後，ベッドにしばらくとどまっただけでは血圧上昇は著明ではなく，起床という行動が血圧上昇に重要であると結論している．臥位から立位への体位変換は，時間帯に拘わらず，血漿ノルエピネフリンを著明に上昇させ，逆に30分間の安静のみでカテコラミンは元の値にもどる．起床後における交感神経系の亢進は，心臓に対してはβ受容体を刺激し，頻脈をもたらす一方，末梢血管に対してはα受容体機能を亢進させる結果，末梢動脈の収縮による血管抵抗の増大と，血圧の上昇をきたす．

morning surge における交感神経α受容体の関与を実験的に証明した報告もみられる．Panza らは早朝，昼間，および夕方においてプレチスモグラフィーを用いてα遮断薬投与前後の前腕の血流量と末梢血管抵抗を検討した．投与前は早朝において前腕血流がもっとも少なく，末梢血管抵抗がもっとも高値であったが，α遮断薬を投与すると早朝における血流の増大と末梢血管抵抗の低下がもっとも大きかったことから，早朝における血管抵抗増大にはα受容体が関与していると報告した[187]．De Quattro ら[188]はα β 遮断薬 labetalol により早朝の血圧上昇が抑制しうることから，早朝高血圧におけるα受容体機能の関与を証明している．

Kawano ら[189]は，血圧調節機構の一つである圧受容体機能においても日内変動があり，早朝においては一日のうちでももっともその機能が低下することによりその時間帯における血圧の急上昇が生じると説明している．

d）早朝高血圧の治療

早朝高血圧の抑制方法は主に 2 つの方法が考えられる．一つは早朝の急峻な上昇のみを抑制する方法．もう一つは夜間から早朝にかけて平行に血圧を下げることにより，早朝の血圧値自体を下げる方法．早朝高血圧においてはα受容体機能が亢進することから急峻な上昇を抑制する方法としてはα遮断薬またはα β 遮断薬が有効である．Pickering ら[70]は HALT 研究において111例の本態性高血圧例において doxazosin を就眠前に服用させた結果，午前 6 時から11時までの時間における降圧が他の時間帯に比べてもっとも強かったと報告している．

早朝高血圧を抑制するもう一つの方法は，24時間を通じて降圧させることによる早朝の血圧値そのものを下げる方法である．Umeda ら[190]は持続性カルシウム拮抗薬 nitrendipine を本態性高血圧患者に覚醒直後，朝食後，および夕食後の 3 通りの方法で投与した場合，覚醒直後の投与により，朝方から午前中の血圧上昇抑制がもっとも効果的であったと報告している．現在広く行われている朝食後服用という方法は，時間生物学の立場からすれば効果的とはいえず，Pickering らの報告，Umeda らの報告などのようにより効果的な血圧抑制をめざした方法を応用すべきであることを示唆している．

24時間を通して降圧させることにより早朝高血圧を抑制する方法は特に夜間血圧も高い例，non-dipper である症例などに特に有効である．この方法で早朝高血圧を予防するためには Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬のなかでも T/P 比が高い降圧薬を用いることが必要である[191]．

早朝高血圧はその時間帯における脳心事故発症に深くかかわっていることは間違いないが，早朝高血圧を抑制した結果，臓器障害や脳心血管事故が抑制できるかどうかは未だわかっていない．また確実にそれを抑える方法はまだない．服薬の仕方，降圧薬の選択を考慮して個々の例で対応していくことが重要であろう．

7 短期変動性

7-1. 血圧短期変動性に及ぼす因子

血圧の短期変動性は本来，連続的血圧測定に基づく一拍毎の血圧の変動性として捉えられねばならない．しか

しながら，直接法による血圧の連続測定は非臨床的であり，通常は15～30分に 1 回の間接的測定法によるABPM 値の変動性として捉えられる．その変動性は，一般には，24時間，昼間，夜間に得られる血圧値の標準偏差（SD）あるいは変動係数（CV）として捉えられる．こうした間接法に基づく血圧変動性が，連続的血圧測定による血圧変動性と一致するか否かが臨床上問題となる．DiReinzo らは，間歇的測定による15分に 1 回の測定から得られる SD 値と連続測定による SD の相関を認めているが，30分以上の間隔による測定ではその SD と連続測定による SD の相関性はなくなるとしている[30]．しかしながら，臨床においては30分に 1 回の間歇的測定が一般的であり，30分毎の血圧の変動性を規定する要因あるいはその変動性と臓器障害，予後との関係は重要である．今井らは，このようにして評価した血圧変動性を規定する因子を疫学研究の成績をもとに検討した[192]．その結果，血圧レベルと年齢，および脈圧と肥満度が独立した30分毎に測定した血圧変動性の規定因子であった．脈圧の増大は大血管 compliance の低下を示唆し，従って圧受容体反射機能の低下を反映している．

7-2. 血圧短期変動性と高血圧性臓器障害・予後

血圧短期変動性は，加齢と高血圧の結果とも考えられる．しかしながら，近年この血圧短期変動性は，高血圧性臓器障害と脳心血管合併症の原因として注目を集めている．横断的調査成績では血圧短期変動性と標的臓器障害の関係は必ずしも一定した成績が得られていない[193, 194]．短期変動性と長期予後との関係は，当初 Frattola 等により報告された[195]．その研究では ABPM を測定した108人の本態性高血圧患者が7.4年追跡されたが，それによると，24時間の血圧変動性（30分毎の血圧変動性）は，血圧レベルとは独立して将来の標的臓器障害を予測し得た．Pickering 等は279人の軽症高血圧患者を平均 5 年追跡し[193]，拡張期血圧の短期変動性が，心血管罹病の独立した予測因子であると報告した．40歳以上の1542人の地域住民を 8 年追跡した大迫（Ohasama）研究において，Kikuya らは30分毎の血圧短期変動性が地域住民の脳心血管死亡を予測することを明らかにした[196]．更に Majahalme 等は血圧の短期変動性が5年後の血圧レベルを予測することを示した[197]．

7-3. 血圧短期変動性と降圧療法

以上のような成績は，高血圧の危険性がただ単に tonic な血圧負荷のみならず，phasic な血圧負荷も心血管障害の危険因子となることを示しており，従って降圧療法は，高い血圧のみならず，短期変動性も減少させるべきと考えられる．

8 ABPM の数学的解析法

ABPM による24時間血圧の日内変動記録によるデータの量及び質は，潜在的には膨大である．従って，これにより得られるデータを，いかに処理し，わかり易く表現するかは，臨床応用をする上で重要である．ABPM では，一回の測定により得られるデータ量は多大であるが，繰返し実施することは患者負担の点で困難である．このことは，本法から得られるデータの信頼性と再現性が問題となってくる．多くのデータの中から，真に臨床的に意義のある指標を抽出する操作，あるいは解析法が必要である．現在，臨床的に用いられている一般的な指標の中には，得られた時系列データに全く操作を加えないで得られるものと，膨大かつ複雑なデータに種々の解析法を適用して求められるものがある．各々の解析法には，利点と同時に欠点もあり，その特性を生かして，目的に適った手法を用いる必要がある[2, 198－200]．

8-1. コサイナー法

24時間の時系列データのみから概日リズムの解析を試みる場合に簡便法として用いられる．本法は，得られた24時間にわたる時系列データに最小 2 乗法を用いて，24時間を一周期とする余弦曲線をあてはめ，F 検定により有意性を検定する統計手法である．これは，cosine fitting 法と single cosinor 法から成る．時系列データが概日（サーカディアン）リズムに近い周期性を有する場合に適用され[201－210]，その有意性を検討する．この方法は，リズムを規定する 3 つの要素，即ち，MESOR，amplitude，そして acrophase により構成される．これら 3 要素により概日リズムの性質が比較的よく表現され，複数のリズム曲線の差を比較するのに便利である．臨床的にはやや困難を伴うにしても，48時間以上の時系列データに基づいて本法を適用するのが望ましい．

a）cosine fitting法

時系列データを最適余弦曲線で回帰する操作である．得られた余弦曲線は，MESOR（midline estimating statistics of rhythm：余弦曲線の中央値），amplitude（振幅：余弦曲線の最大値と最小値の差の1/2），acrophase（頂点位相：余弦曲線の最大値を示す時刻）の 3 要素から成る．

本法の利点：

データ数が一定数以上あれば，サンプリング間隔は一定でなくてもよい．従って，昼間と夜間の測定間隔が異なっても，サンプリング数の多い時間帯のデータの影響を受けない．振幅の大きさは，1日の変動幅を表わすが，これも，サンプリング数が多い時間帯のデータに影響されることがない．

本法の欠点：

余弦関数的変動を基本としているが，生体の時系列変動に含まれる波動的変動以外の相動的変動が加味されない．24時間の単一周期のみで周期解析されている．生体の周期現象には，12時間周期，8時間周期なども存在すると考えられている．これを考慮に入れた多周期解析により，曲線回帰の適合性を向上させねばならない[198, 210]．血圧の変動周期は24時間であるという前提に立ち，24時間の固定周期で検定されている．生体の概日リズムは，その大多数が24時間より長い25時間前後の周期を有することが生物学的に知られている．

b）single cosinor法

本法は，cosine fitting 法で得られた結果をベクトル表示するものである．24時間を円上に表現（2π，360°）し，対象（個人）から得られた amplitude と acrophase を極座標上に95%信頼限界とともにベクトル表示する．リズム性の検定は，amplitude を 0 とする仮説を棄却する zero amplitude test によってなされる．リズム適合性は，パーセントリズム（percent rhythm，PR）と呼ばれる実測値と予測値の重相関係数の2乗で表わされる．

c）population-mean cosinor法

本法は，群（集団）としての時系列変動の周期性を検定するものである．集団を構成する個人の single cosinor 法で得られた各指標を用いて，群としての amplitude，acrophase を極座標上にベクトル表示する．これも95%信頼楕円によりリズム性を検定する．リズム適合性は，個人の PR の算術平均を参考にして評価する．集団の平均値に基づいて行う cosine fitting 法として集団のリズム性の解析法として簡便な手法である．時系列データの各時刻の平均値をまず求め，各平均値の時系列データに cosine fitting 法を適用する．

8-2. スペクトル解析

a）離散フーリエ変換（DFT）法

24時間にわたる時系列データを周期回帰する場合に，血圧日内変動は概日リズム（約24時間周期）のみで構成されている訳ではないという仮定に立つ時に用いられる．すなわち，血圧日内変動には24時間以外に，12時間，8時間等のより短い周期成分が含まれていて，これらの合成で構成された曲線と考える．DFT 法により，各々の周期成分をパワー値として求める．そのパワー値の重み付けをした3種類（以上）の周期の余弦曲線から元の時系列データへのあてはめ（fitting）操作を行うことにより最適曲線が得られる．得られた周期曲線について，各周期成分の24時間全体に対する寄与率（power density）を求めることができる．本法は，時系列データが等間隔である必要がある．なお，余弦曲線にあてはめを行った後の残渣成分が不当に大きくないことを確認せねばならない．

b）最大エントロピー法

本法は，時系列データが比較的短時間に限定されている場合でも解析可能であり，分析能も良好で安定したスペクトルが得られる[211－213]．臨床的に，血圧のサーカディアンリズムの有無の検証とその周期を観察するのに最も優れた手法の一つである．少ないデータでバラツキの多い，あるいは雑音の混入のある時系列データの処理に有用性が高い．また複数の周波数により構成されている時系列データから重畳した複数の余弦関数を抽出し，解析するのに有利である．欠点としては，データの測定間隔が不均等の時は適用しにくいこと，パワー及び分散が推測できないことである[211]．

c）線型，非線型周期検定法

本法は，時系列データの周期を求めると同時にその分散が明らかにされる．これは，様々な曲線フィッティング手法の一つで，最もよくあてはまる余弦曲線を最小2乗法で求める．回帰して得られた最適余弦曲線の期待値に加えて，その上限と下限の分散が求められる．

d）周期共分散分析法

本法は，周期回帰分析と共分散分析の原理を応用して，多群における複数の周期を有する周期回帰曲線の検定を行うものである[198, 210]．この方法は，得られた時系列データの周期的変動を曲線回帰し，これをレベル（MESOR）と周期パターン（振幅 amplitude と位相 acrophase）とに要約し，両者が同一であるか否かを推計学的に通常の共分散分析と同様にして検定するものである．これを血圧日内変動データの解析に応用すると，日内変動パターンという感覚的なものを，振幅と位相という2種類の値に数量化し，両群に於ける変動パターンあ

るいは周期性の異同をより明確に客観化することができる．本法は，測定されたデータを最大限利用する為，誤差が少なく精度が高い．また，1 周期のみならず，必要により複数の周期をも同時に検討できることも特徴の 1 つである．

その他，PNT 法[214]，Cusums 法[215]などがある．

8-3. 平滑化手法

時系列データにおける隣接する 3 点（または 4 点など）の平均値を求め，これを 1 時点のデータとして置き換える（移動平均法）．この操作を，測定時点を 1 つずつ時間軸に沿ってずらして，繰返す．数点の測定値の平均を求める．時系列データが平滑化される．データの経時的変動の傾向の概略を知るのに優れる．特に平均化する測定点の数が多い場合には，混入した外れ値の影響を効果的に減少させることができる．この場合，生体のもつリズム性の観察は困難なことがあるため，一般には，臨床的な血圧変動の観察目的では，3〜4 点移動法が用いられる．

III 特殊条件下での ABPM

1 2次性高血圧

2 次性高血圧で血圧日内変動性は障害される．しかしながらこれら日内変動の偏倚に特異的所見はなく，血圧日内変動の異常からある病態の存在は推定されるものの，診断の根拠とはならない．様々な病態における血圧日内変動性の変化は血圧日内変動成立の機序解明への一つのモデルとして注目される．二次性高血圧症においては血圧日内変動性の障害が高血圧性臓器障害の進行に関与し，高血圧性合併症の原因となり得ることから，こうした病態における血圧日内変動を知ることは降圧療法の観点からも重要である．これまでに二次性高血圧の日内変動については幾つかの総説がある[136−139]．

1-1. 褐色細胞腫

褐色細胞腫においては，発作型，非発作型のいずれにおいても循環 catecholamine 濃度は高値をとる．当初，褐色細胞腫では血圧日内変動は減少あるいは消失していると報告された．しかしながら，非発作型褐色細胞腫では夜間降圧は少ないものの日内変動は認められる．この事実は，血圧日内変動が循環 cathecolamine ではなく，交感神経系のリズムによってより強く支配されていることを示している．しかしながら，循環血中の norepinephrine 濃度が極めて高値をとると血圧日内変動が消失する[216]．adrenaline 優位の褐色細胞腫では血圧日内変動が認められるという[217]．夜間睡眠時のみ昇圧発作を示す褐色細胞腫例もあり[137]，夜間降圧の有無は発作の状態によっても左右される．

1-2. 内分泌疾患

a）間脳−下垂体−副腎系の異常

間脳−下垂体−副腎系には生物時計による明瞭な内因性リズムが認められ，これが二次的に血圧の日内変動に影響を与えていると考えられる．従って，間脳−下垂体−副腎系のリズムの異常は他の内分泌，循環系のリズムの異常をもたらすと考えられる．事実，下垂体性 Cushing 症候群（Cushing 病），副腎性 Cushing 症候群，外因性糖質 coriticoid の投与において，血圧日内変動は消失，あるいは逆転する．Cushing 症候群とは逆に，Addison 氏病で血圧日内変動が消失するとの報告がある[218]．

b）鉱質 corticoid と血圧日内変動

副腎皮質 aldosterone 産生腫瘍，あるいは過形成による原発性 aldosterone 症は，低 K 血症，代謝性 alkalosis とともに高血圧を合併する．原発性 aldosterone 症における血圧日内変動に関する最初の報告では，こうした病態における血圧日内変動の減少，消失が報告されている．一方，その後の検討によれば，副腎腺腫由来の原発性 aldosterone 症において，原則的に夜間降圧が認められている．しかしながら，夜間降圧度は同じ昼間血圧レベルを示す本態性高血圧症に比べて小さい．腺腫摘出後降圧とともに夜間降圧度は増大し正常な日内変動となる．更には原発性 aldosterone 症における血圧日内変動は本態性高血圧と変わらないとする報告も認められる[219]．

c）甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症には収縮期高血圧症が合併し，血圧日内変動は障害される．甲状腺ホルモンと夜間降圧度は逆相関を示し，高度な甲状腺機能亢進症では血圧日内変動は消失する[139]．

d）その他のホルモンと血圧日内変動

偽性副甲状腺機能低下症の血圧日内変動は正常である

ことが報告されている[220]．renin 産生腫瘍による高度な高血圧症で，血圧日内変動が消失することが見いだされている[221]．また ANP と血圧日内変動の関係が検討されている．ANP の頂点位相と血圧の底が一致することは注目される．心不全，腎不全において ANP の日内変動と血圧日内変動がともに障害されていることは興味深い[151, 222]．経口避妊薬が夜間降圧を減少させるとする報告も認められている[223]．

1-3. 腎血管性高血圧症

腎血管性高血圧においてその血圧日内変動が病因と罹病期間（臓器障害の重症度）とに関係することが報告されている．すなわち，若年性の筋線維性過形成では，血圧日内変動は明瞭に存在し，中高年者の動脈硬化性病変に伴う腎血管性高血圧では血圧日内変動が障害されている．筋繊維性肥厚に基づく片側性あるいは両側性腎動脈狭窄では，未治療，angiotensin I 変換酵素阻害薬の使用，percutaneous transluminal renal angioplasty（PTRA）前後のいずれの状態においても正常な血圧日内変動性が認められている．PTRA 後には血圧日内変動が減少する．これは昼の降圧が大きくなることによる[224]．

前子癇，心不全，睡眠時無呼吸症候群に加え，80歳を越えるような高齢者などではいずれも臓器虚血を伴っている．悪性高血圧，ことに高血圧性脳症では著しい脳虚血を伴うが，本症では血圧日内変動が消失している．当初，腎血管性高血圧症，原発性 aldosterone 症で血圧日内変動が障害されていると報告された．それらの報告では一般に病歴が長く，また相対的に高齢者が多かった．その後診断技術の進歩により，早期の腎血管性高血圧，原発性 aldosterone 症の発見とともに，これらの症例では血圧日内変動性が正常に保たれていることが明らかになってきた．また，脳梗塞発症前に正常な血圧日内変動が認められ，発症後にこれが消失した症例が報告されている[128]．こうした一連の事実から，高血圧の病歴が長く，臓器障害，脳心血管合併症が発生すると血圧日内変動が障害されるとする一連の図式が浮かび上がってくる．

2 低血圧

2-1. 臨床的意義

低血圧とは，一般に（随時）収縮期血圧が 100～110 mmHg 以下のものを指す[225, 226]．拡張期血圧は通常問題としない．臨床上問題となるのは，低血圧症であり，低血圧が原因で臓器循環障害のために自他覚症状を伴う場合である．従って，収縮期血圧が 100 mmHg 以上であっても，同様の臨床症状を伴う例は，低血圧症に準じた扱いが必要な事もあり得る．

表６　24ABPM 測定が有用な低血圧

1．慢性（持続性）低血圧
　本態性（体質性）
2．一過性低血圧
- 起立（体位）性
- 排尿時
- 食後
- 夜間
- 薬剤性
  降圧薬，中枢神経抑制剤，向精神薬，抗パーキンソン薬など
- 迷走神経反射

低血圧には，慢性（持続性）低血圧と，急性低血圧がある．後者は，種々の原因による急性循環不全による特殊な病態であり，ここでは扱わない．一過性の低血圧としては，起立性低血圧，排尿時低血圧（排尿失神），食後低血圧，薬剤性低血圧，迷走神経反射性低血圧などがある．一過性低血圧は，普段の血圧との差が短時間のうちに大きくなると，症状はより強くなる惧れがある．これらは，たとえ同様の状況下でも低血圧の程度は必ずしも一定せず，また血圧低下をみないこともあり得る．また低血圧に伴う種々の愁訴は，必ずしも血圧値と対応しないことも多い．これらのうち再現性のある病態を把えるのに ABPM は有用である（表６）．

2-2. ABPM

低血圧の評価を ABPM によって試みる場合，以下の 2 つのアプローチがある．1）随時血圧で低血圧と診断された者の ABPM を評価する[227, 228]．2）健常者の ABPM データから正常基準値を求め，それ以下を低血圧とみなしその ABPM を評価する[48, 229]．健常者の ABPM に基づいて低血圧を診断する場合，正常基準値をどのように設定するかの見解は統一されていない．目安となる値の求め方は，高血圧基準を決定する場合と同様にいくつかの値が設定される（たとえば平均－SD や 95パーセンタイル値以下）．ABPM に基づいて，正常基準値の下限を設定する場合に血圧日内変動のレベルは，年齢・性によって差があること，および季節差にも留意する必要がある．

2-3. ABPM パターンの特徴

周期共分散分析法[229]により有意差検定を行うと，1）振幅（amplitude）の減少と，2）頂点位相（acrophase）は正常を維持，という 2 つの特徴がみられる．従って，

振幅と頂点位相により規定される24時間周期回帰曲線のパターンは統計的に有意な変化を示したが，血圧日内変動のリズム性は正常と考えられる．

2-4. hypobaric index

日常生活の中での種々の原因により，血圧が一過性に低下する例については，その引き金となった行為と時刻を明らかにしておくことは大切である．一方，本態性低血圧においては持続的に血圧低下がみられるため，その評価には，持続時間の要因を入れる必要がある．このための手法の一つとして，hypobaric index を求める試みがある[201]．本指標は，正常血圧域を下廻る領域の面積で表わされる．

3 高齢者

高齢者の血圧の特徴として，血圧の短期変動性が大きいことがあげられる．したがって少しの精神的動揺や身体的運動でも血圧は上昇するし，また安静や静かな環境では血圧は下降する．このことは日常診療で高齢者を扱う場合にもっとも留意すべきである．その代表的なものが白衣高血圧であり，起立性低血圧である．

血圧の短期変動性は大きく分けて上昇変動と下降変動があり，前者には白衣高血圧，早朝高血圧，夜間血圧下降不全などがあげられる．また下降変動には起立性低血圧，食後低血圧，入浴中の低血圧などがあげられる．

3-1. 血圧変動性の亢進

高齢者ではいわゆる収縮期型高血圧の頻度が高い．これは大動脈の硬化にともなう Windkessel 効果が減弱するために生じる現象であるが．加齢とともに生じる動脈硬化の進展は血圧の変動にも関係する[230−234]．血圧の調節は，頸動脈や大動脈弓部に存在する圧受容体，心房に存在する圧受容体が血管や心房内の圧を感知しておこなわれる．高齢になると圧受容体の反射機能が減弱するために，とくに短時間の血圧調節機構が障害されるのである．また末梢動脈の硬化によって血管が狭小化するためにすこしの血管収縮でも血圧が上昇することも関係する．交感神経β受容体は，加齢によって減弱するが，α受容体は加齢によっても比較的保たれており[230]，高齢者では相対的にα受容体優位の状態となっていることも末梢血管抵抗が容易に上昇しやすいことの一因となっている．したがって，ABPM の臨床的意義は高齢者においてこそ大きいといえる．

3-2. 起立性低血圧

起立性低血圧は高齢者ではしばしばみられる疾患であり，転倒による骨折，硬膜下出血などによって寝たきりの大きな要因となる．その原因は糖尿病やパーキンソン病による自律神経障害にともなって生じるものも多いが[235−238]，原因の明らかでないいわゆる本態性低血圧も少なくない．また降圧薬の過剰投与による低血圧も見逃せない．

起立性低血圧の診断には tilting table による起立試験が有用であるが，ABPM によって日常生活における血圧変動を把握し，自覚症状との関連をみることによって診断はより確実となる．

3-3. 食後低血圧

糖尿病やパーキンソン病を合併した高齢者の失神の原因として見逃せないのが，食後低血圧である．高血圧を合併した症例ほど食後の血圧低下が顕著であり，約１時間持続する[239−241]．自律神経障害合併例では食事にともなってレニンーアンジオテンシン系，交感神経系の賦活が不十分なことのほかに，血流が腹部臓器に集中することも原因となり，著明な血圧低下が生じる．

3-4. 入浴と低血圧

最近，高齢者の入浴中の突然死が社会的に大きな問題となっている．年間死亡数は１万人を越えると推定されており，とくに11月から３月の寒い時期に集中している．その原因として血圧の変動が大きく関係している．すなわち寒い時期に脱衣にともない血圧が急激に上昇するが，お湯につかることによって血圧が急激に下降する．高血圧の症例ではわずか10分間くらいの間に収縮期血圧は約 50 mmHg ほど下降する．さらに末梢の毛細血管が拡張するために脳への血流が減少することもあり脳虚血の状態となることが，溺死の原因となるのである．お湯の温度が42℃以上になると，血圧の変動が一層大きくなり事故につながりやすい．高齢者ではぬるま湯のお湯にはいること，長湯をしないこと，一番湯を避けること，などの注意が必要である．また飲酒後や食事直後の入浴も避けるべきである．

4 小　児

小児においても，ABPM 測定値は臓器障害との関連や白衣高血圧の診断において，成人と同様な価値を有する[242−244]．ABPM を実施する際の技術的な問題点として，

適切なサイズのカフを装着すること（12 cm 幅のマンシェットは上腕長＞30 cm，11 cm 幅のものは27.5 cm まで）以外に[242]，検査が適切に実施されるための検査中の細かな注意が要求される[29, 245]．経験では，小児に行いうる最低年齢は6歳ぐらいまでで，体格の小さい小児では欠落率が高い[242]．小児における ABPM の基準値は未だ定まっていないが，人種，地域，性，年齢，体格，時代によって左右される．小児においても成人と同様な血圧日内変動を示す[242]．アメリカ在住の黒人では，夜間の血圧下降が鈍化しているとの報告が多い[246]．今後，機器の小型化とともに検査の実施が容易になり，小児の正常範囲の策定，小児における白衣高血圧の発見や進行した高血圧の病態解明，治療への応用が進むことが期待される．

5 妊　婦

従来，妊婦では白衣高血圧の存在が問題になっていた．1984年～1999年までの MEDLINE 検索（ambulatory blood pressure monitoring and pregnancy）で妊娠中の ABPM をどう評価するかの研究論文が約70件リストアップされた．

5-1. 妊娠時の ABPM 測定法自体の精度検定

BHS と AAMI 基準に照らして，妊娠時においても満足する精度を示した機種とそうでない機種が報告されている[247－249]．

5-2. 妊娠時の ABPM 正常値

各 trimester 期の正常妊娠における血圧値が報告されている．24時間平均値は，平均 100/70 mmHg，正常上限は 130/80 mmHg であり，分娩後期に血圧は上昇傾向を示す[250－253]．

5-3. 妊娠時の ABPM の臨床的意義

24時間平均値が 110/65 mmHg 以上は妊娠中毒症を発症するリスクが高まるとされるが，なお正常妊娠との重なりも大きく，通常の ABPM 値から妊娠高血圧や子癇前症を正確に早期診断するには不十分である[254, 255]．血圧日内変動の減少は子癇前症の重症度に相関するとの報告もあるが，子癇前症，妊娠時高血圧，胎児低成長の早期予知，および白衣高血圧の診断における ABPM の意義に関し，一定のコンセンサスは得られていない[256]．

IV ABPM の治療的応用

1 総　論

1-1. 臨床試験での使用

ABPM は血圧の日内変動や平均値の評価に優れており，降圧薬の臨床試験においてはこれを用いての検討が重要と考えられる．また，降圧治療の臨床試験における ABPM の使用は，プラセボ効果や必要サンプル数などの点からみた利点がある．

a）プラセボ効果

プラセボ効果は，随時血圧ではよくみられるが，ABPM への影響は通常は認められないか非常に小さい．プラセボにより外来での随時血圧は低下したが ABPM の平均血圧は変わらなかったことが，いくつかの研究において示されている[257－259]．例えば，116名の高血圧患者への 6－8 週間のプラセボ投与により，外来血圧は 5.3/4.4 mmHg 低下したが，24時間，日中，夜間の血圧はいずれも不変であった[259]．比較的短期間の試験においては，ABPM へのプラセボ効果はほとんどないと考えられている[260]．

プラセボの投与中に，ABPM での血圧下降がみられる場合もある．収縮期高血圧の高齢者を対象とした Syst-Eur 研究では，プラセボ群における約1年後の24時間血圧の平均は－2.1/－1.1 mmHg と小さいながら有意に低下し，プラセボでの補正がなければ薬剤の効果が過大評価されることが示唆された[261]．しかしこの研究でも，外来血圧はプラセボ群で平均－9.8/－1.6 mmHg とより大きく低下している．

したがって，ABPM へのプラセボ効果は非常に小さいが，無視できない場合もある．ABPM を用いた臨床試験において，プラセボ群が不要か否かについては，未だ結論は得られていない．

b）繰り返しの効果

ABPM の再現性は比較的良好であり，繰り返しの測定でも全体の平均値は変わらない場合が多い．しかし，ABPM においても，馴れによって血圧下降がみられることもある．高血圧患者を対象として 2 週間毎に

ABPM を行い，プラセボ投与の影響を無作為交叉法により調べた研究では，繰り返しの測定により24時間平均血圧は軽度ながら有意に低下し，プラセボ自体の効果はみられなかった[262]．

また，繰り返しの血圧測定においては，はじめ高かった場合には，その後は低めとなり，低かった場合には高くなる平均収束効果が認められている．ABPM においても平均収束効果がみられ，Syst-Eur などの研究では，プラセボ群の24時間血圧は初め高かった者ほど大きく下降することが示されている[261]．したがって，ABPM によって得られた結果の解釈にあたり，平均収束効果を考慮する必要があろう．しかし，これは他の血圧測定法でも認められ，ABPM の有用性を損なうものではない．

c）必要サンプル数

ABPM は再現性や平均値への信頼性に関して随時血圧測定より優れており，降圧薬の臨床試験に用いればより少ない症例数で薬効の評価が可能となることが示されている[259, 263]．また，ABPM により白衣高血圧が診断できるので，その症例を除き真の高血圧例のみを対象とすれば，臨床試験に必要なサンプル数はさらに少なくてすむと考えられる．

しかし，ABPM によって 8−10/5−6 mmHg 程度の降圧効果を判定するのに必要な症例数は，約20名から約60名と研究により異なっている[258, 263, 264]．また，すべての研究が ABPM によるサンプル数の減少を示しているわけではなく，外来血圧との比較で差がなかったとの報告もある[264]．

したがって，ABPM により臨床試験に必要なサンプル数の節減が期待できるが，薬効評価に要する人数は未だ確立されていない．

1-2. 降圧薬の評価法

血圧日内変動の分析には種々の方法があり，それらは ABPM による降圧薬の評価に用いることができる．しかし，一般的に用いられるためには，簡単に求めることができ臨床的意義が明らかな方法が望ましい．

a）24時間および時間帯の血圧平均値

これらは簡単に求めることができ，最も広く用いられている．24時間血圧の平均値は，高血圧の臓器障害や予後に随時血圧値より強く関連することが示されている．降圧治療による左室肥大の退縮は，外来血圧の変化には関係せず24時間血圧の変化に相関したとの報告がある[265]．日中（覚醒時）と夜間（睡眠時）の血圧平均値は，dipper と non-dipper を区別し，また降圧薬の評価にも有用である．non-dipper は dipper に比較して臓器障害が強く予後が不良であり，extreme-dipper も臓器障害に関連することが示されている．

24時間や日中，夜間の血圧平均値は，日内変動からみた降圧薬の効果について細かな分析ができないことが限界となる．しかし，起床前後など特定の時間帯の分析は可能であり，血圧の morning surge などの評価にも適していると考えられる．

b）trough/peak（T/P）比

降圧薬の効果は時間と共に変化するが，臨床的には降圧度の急激な変化は望ましくない．trough/peak 比（T/P 比）は時間を考慮した薬効の指標であり，薬剤の服用間隔でのプラセボで補正した最小降圧（trough）と最大降圧（peak）の比として求められる[266]．米国の食品医薬品局（FDA）は，T/P 比は 1/2 以上（拡張期血圧下降が 5 mmHg 程度と小さいときは 2/3 以上）が望ましいとしている[267]．薬剤の T/P 比が低値であれば，少量では trough 時の降圧が不十分，大量では peak 時の降圧が過剰になり，高値であれば24時間にわたり安定した降圧効果が得られる．

しかし，FDA の T/P 比に関するガイドラインには明確な根拠があるわけではなく，また具体的な計測法も規定されていない．T/P 比の計測においては，研究デザイン，血圧測定法，プラセボによる補正，peak および trough の時間，患者の活動状態，対象患者の選択，治療の期間などが問題となる[268]．

c）smoothness index

T/P 比は降圧薬の効果が最小および最大となる時間のみの血圧値によるが，24時間を通した降圧効果の安定性の指標として smoothness index（SI）が提唱されている[269]．SI は 1 時間毎の降圧度から24時間の平均値を求め，その標準偏差で除したものであり，数値が高いことが安定した降圧を示している．降圧治療による左室肥大の退縮が，T/P 比より SI に相関していたとの報告がある[269]．しかし，SI の計測はまだ一般的ではなく，望ましい数値も定められていない．

d）hyperbaric index

hyperbaric index（または hyperbaric area）は，時間を考慮した血圧異常高値の指標である[270, 271]．これは，24時間血圧のうち基準値（正常上限値）を超えた部分の面積（mmHg×hr）で表される．hyperbaric index は 1 日の

血圧負荷を表すものであろうが，基準値以下の数値はすべて 0 として取り扱われる．また，基準値として140/90 mmHg が用いられることが多いが，夜間の基準値はより低く定められるべきであろう．

e）その他の方法

ABPM による降圧薬の評価法としては，その他にもコサイナー法や周期共分散分析法，スペクトル解析法，累積百分率法，cumulative sum（cusums）法などがある．しかし，これらはいずれも一般的には用いられていない．

1-3. 臨床的有用性

高血圧の治療における ABPM の臨床的な有用性は，まず個々の症例の日常生活中の血圧の評価により薬物療法の適応を決定できることにある．診察室では常に高血圧を呈するが ABPM では正常血圧値を示す白衣高血圧（診察室高血圧）は，通常は薬物療法は不要と考えられる[272, 273]．次に，降圧治療の効果をより正確に評価できることがあげられる．数種類の降圧薬を用いても血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧は，24時間血圧は高くない場合があり，ABPM のよい適応となろう[79, 273, 274]．また，外来血圧ではコントロールされているようにみえても24時間血圧が高値で逆白衣現象を示す例もある[275]．降圧治療による左室肥大の退縮が外来血圧より24時間血圧の変化に関連することも，ABPM が高血圧治療において有用であることを示している[265]．

降圧治療における ABPM の有用性に関して，効果や費用の面から従来の随時血圧に基づいた治療と比較検討した研究は少ないが，419人の高血圧患者を対象とした無作為対照試験の結果が報告されている[276]．随時血圧の拡張期圧が 95 mmHg 以上の患者を随時血圧群と ABPM 群とに分け，それぞれ坐位および日中の拡張期血圧が高い（90 mmHg 以上）場合は降圧治療を強化し，ちょうどよい（80－89 mmHg）場合はそのまま継続し，低い（80 mmHg 未満）場合には治療を減弱して，平均 6 ヵ月観察している．ABPM 群のほうが随時血圧群より降圧治療を中止した例が多く，多剤を要する例は少なく，終了時の随時血圧と24時間血圧の平均値や左室重量，自覚症状は両群で同等であった．ABPM 群では薬物療法および受診に要する費用は節約できたが，これは ABPM に要する費用と相殺された．したがって，ABPM に基づく治療は随時血圧に基づく治療より少ない薬物療法で血圧コントロールや左室肥大の抑制ができるが，降圧治療の総費用はあまり変わらないことが示唆される．しかし，ABPM に要する費用が少なくてすめば，医療費の軽減が期待できるであろう．

2 各　論

2-1. 各種降圧薬の日内変動に及ぼす影響

降圧薬の血圧日内変動への影響は，薬剤の作用時間や作用機序，服用時刻，患者の病態により異なり，ABPM は薬効評価に高い有用性を持つと考えられる[277]．最近は長時間作用性の降圧薬が主に用いられるようになり，それらの薬剤は作用機序が異なっていても日内変動に及ぼす影響が比較的小さく，安定した降圧効果を有している．Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬，β遮断薬の血圧日内変動への影響を調べたメタアナリシスでは，いずれも夜間血圧の下降率が日中血圧より1－3%小さいものの，ほぼ同程度の効果が認められている[278]．

a）カルシウム（Ca）拮抗薬

短時間作用性の Ca 拮抗薬（nifedipine など）は，降圧効果が急激で大きいが持続しない．これらの持効性製剤はより安定した降圧を示す．長時間作用性の Ca 拮抗薬は 1 日 1 回の服用でよいが，作用時間は薬剤によって異なり，比較的短いものでは次回服薬前の血圧上昇がみられることがある．amlodipine は半減期が極めて長く，効果の発現は遅いが T/P 比は1に近く，24時間を通しての降圧が得られる[279]．また，Ca 拮抗薬の副作用に顔面紅潮や頭痛など血管拡張に関連したものがあるが，これらの頻度は T/P 比が低い短時間作用性のものに多く，長時間作用性のものでは少ないことが認められている[280]．

b）ACE 阻害薬

ACE 阻害薬も作用時間によって血圧日内変動への影響は異なり，長時間作用性の薬剤では 1 日 1 回の服用で T/P 比0.5以上の降圧が得られる[281]．ACE 阻害薬の効果は夜間にも明らかであり，また血圧が比較的低い者においても認められる．

c）β遮断薬

β遮断薬による降圧は，Ca 拮抗薬ほど血中濃度に依存しないが，長時間作用性のもののほうが効果が安定しており高い T/P 比を示している[282]．血管拡張作用を持つものとそうでないものでは，血圧日内変動への影響にはあまり差はない．

d）α遮断薬

長時間作用性のものでは1日1回の服用で降圧が得られるが，日中血圧への効果が夜間血圧より大きい[283]．早朝の急な血圧上昇（モーニング・サージ）にはα受容体を介する交感神経活動が関与しており，α遮断薬による抑制が期待できる．doxazosin を夜間に投与した研究では，降圧度は朝が最も大きいことが示されている[284]．

e）利尿薬

利尿薬の降圧効果は緩徐に現われ持続し，血圧日内変動への影響は比較的小さい．食塩による血圧上昇は夜間にやや大きいことが知られているが，indapamide を用いた研究では日中および夜間血圧への効果はほぼ同等であり，T/P 比は約0.9と良好であった[285]．

f）アンジオテンシン受容体拮抗薬

losartan や candesartan などはいずれも長時間作用性であり，1日1回の服用で降圧が得られる．血圧日内変動にはほとんど影響せずに24時間血圧を低下させることが示されている[286]．

2-2. 種々の高血圧病態における降圧薬の ABPM に対する効果

降圧薬の ABPM に対する効果は，治療前の血圧値や日内変動の状態など，高血圧の病態によっても異なることが明らかになってきている．

a）白衣高血圧と真の高血圧

降圧薬による血圧低下は，一般には血圧値が高いほど大きく，正常血圧者における効果は小さい．白衣高血圧は，随時血圧は高値であるが24時間血圧は正常値を示す．降圧薬の効果を ABPM により評価した臨床研究では，白衣高血圧者は真の高血圧者よりも24時間血圧の下降度は小さいことが認められている[287, 288]．このことは，白衣高血圧者に降圧薬を投与しても過剰降圧は来たしにくいことを示唆している．

降圧薬の効果と治療前の血圧値との関係は，薬剤の種類によりいくらか異なっている．Ca 拮抗薬の nifedipine 持効錠と ACE 阻害薬の enalapril を用いた研究では，前者では24時間血圧の下降度は血圧値が高いほど大きかったが，後者ではそのような関係はみられなかった[287]．同様に，Ca 拮抗薬（nilvadipineとamlodipine），ACE 阻害薬（lisinopril），およびβ遮断薬（bisoprplol）の効果を調べた研究では，Ca 拮抗薬やβ遮断薬の降圧効果は治療前の日中収縮期血圧が 120 mmHg 以上の例でみられ血圧が高いほど降圧効果が大きいのに対し，ACE 阻害薬の効果は日中収縮期血圧がより低い場合でも認められ，また降圧度と治療前血圧値との関係は弱いことが示されている[289]．

b）dipper と non-dipper

降圧薬の日中および夜間血圧に及ぼす影響は，高血圧患者の治療前の血圧日内変動の状態により異なる．夜間に血圧が下がる dipper においては，各種の降圧薬は日中，夜間いずれの血圧も低下させ，日中血圧の下降度が夜間血圧より大きい[131, 288, 290, 291]．一方，夜間血圧があまり下がらない non-dipper では，降圧治療により日中，夜間の血圧は低下するが，夜間血圧の下降度は dipper より大きく日中血圧への効果と同程度であることが示されている．これに対し，夜間に血圧が大きく低下する extreme-dipper においては，Ca 拮抗薬などにより日中血圧はよく下降するが夜間血圧はほとんど影響をうけないという成績が得られている[290, 291]．

これらの研究は，降圧治療の夜間血圧への効果について，血圧値が高いものではよく下げるが低いものではあまり下げないという好ましい影響を示している．降圧薬による夜間の過剰降圧の危険性は小さいことが示唆される．

2-3. 非薬物療法における ABPM

ABPM は平均値への信頼度が高く比較的小さな血圧変化を検出できることから，高血圧の非薬物療法（生活習慣の改善）の評価にも優れていると考えられる．種々の非薬物療法の24時間血圧とその日内変動への効果は，量的および質的に異なっている[292]．

肥満者における減量は24時間血圧を低下させ，日中および夜間血圧への影響はほぼ同等である[292, 293]．定期的な運動にも ABPM による降圧が認められている．しかし，降圧効果は減量のほうが運動より大きく，減量を伴わない運動の効果は小さい[292]．

食塩制限も24時間血圧を下げるが，効果には個人差が大きい．食塩感受性の高血圧患者は non-dipper であることが多く，食塩制限によって日中より夜間の血圧が大きく下降し，血圧日内変動が正常化することが報告されている[102]．

カリウムや，カルシウム，マグネシウムは，摂取増加による降圧が期待できるが，効果は大きくない．ABPM による検討では，カリウムとマグネシウムは24時間，日中，夜間の血圧を下降させるがその程度は 2-4/1-2 mmHg であり，カルシウムの効果は有意ではなかった[294, 295]．

アルコール制限の効果は，人種や個人により差がある．白人では24時間血圧の下降が認められているが[296]，日本人では随時血圧は低下するものの24時間平均血圧値への効果はほとんどない[297]．アルコール摂取は夜間の降圧と日中の昇圧をもたらし，その制限は逆に働く[292, 297]．一方，禁煙は夜間血圧への影響は小さいが，体重増加をきたさなければ日中および24時間血圧の低下が期待できる[298]．

ストレスに関しては，仕事上のストレスやストレスへの対処の仕方が24時間血圧に影響することが認められている[299]．しかし，ストレスマネージメントの臨床的有用性についての見解は一致していない．ABPM による評価では否定的な報告もあり[300]，今後さらに明らかにされる必要があろう．

V ABPM の限界

今日機種の改良により，ABPM の重量，ノイズはかなり減じられた．測定精度についても判定基準を満足するものとなっている．しかし，頻回のカフ加圧を必要とし，このことが患者のコンプライアンスを低下させる最大の要因となっている．24時間にわたって15分毎の測定が患者が許容できる限界である[301]．同様に身体活動中の血圧測定は現在の機種では不可能である．どのような状況でも身体活動を一時中断して静止状態を無理に強いた姿勢で測定しなければならない．このため，24時間全体の平均値については，満足すべき再現性が得られるが，短期の時間単位の再現性は極めて限られている[302]．

VI ABPM による高血圧診療の費用効果

随時血圧の信頼性への疑問から，ABPM，家庭血圧が臨床に幅広く導入されている．しかしながら，これまで長期予後に基づいたABPM，家庭血圧の判断基準は確立されていなかった．今井らは，ABPM，家庭血圧に基づく地域住民の長期予後調査を行い，随時血圧よりも ABPM が脳血管合併症発症に関連することを明らかにした[38]．そこで，この成績をもとに当該地域住民の降圧治療を再評価すると，降圧薬未服用者684人のうち，随時血圧で高血圧と診断された34人中12人は正常血圧と判断され，降圧薬は不要と考えられた．一方，境界域以下と評価された650人中29人は ABPM で高血圧と診断され，降圧療法の必要が考えられた．降圧薬服用者285人のうち，24人は ABPM で明かな高血圧域にあり，更なる降圧薬の追加が必要と考えられた．一方，27人は低血圧域にあり，降圧薬を減少させるかあるいは中止が可能と考えられた．この分析結果を本邦の人口にあてはめ，随時血圧による診療と ABPM に基づいた診療の cost の差を検討した[303]．降圧薬療法にかかわるコストは 1 人，年14603円と計算した．本邦30歳以上の人口7400万人中，未治療で随時血圧が高血圧域にあるものは600万人で，そのうち ABPM で正常血圧と判断されるものは210万人と計算される．これらは，降圧薬の服用が不要と判断され，307億円のコストが削減される．一方，未治療で随時血圧が正常と判断された5810万人中，261万人が ABP で降圧療法が必要とされ，381億円のコストが必要となる．また現在降圧薬治療中の990万人中，ABPM で低血圧を示すものは94万人で，これらは，むしろ降圧薬は中止されるべきと考え，137億円の削減となる．従って，ABPM の導入により，計63億円の降圧薬のコストが削減される計算となる．さらに，心血管障害の発症数とその後の慢性期疾患患者数に及ぼす影響を考慮にいれると，さらなるコスト削減が期待される．すなわち，もしも ABPM の導入により高血圧が正確に診断され，高血圧性脳出血の50%が減少したとするなら，それによる医療費の削減は600億円，脳梗塞の発症が10%減少するなら，医療費の削減は500億円，そして虚血性心疾患でその発症が 1 %減少するとして60億円の削減ということになり，計1223億円の削減が期待される．ここに含まれないコストとして，不要な降圧薬による副作用の消失，QOL の改善，受診費用・時間の削減，失われた労働コストなど uncountable なコストは測りしれない．以上の countable なコスト削減分のみを分母におき，30歳以上の全人口が，検診で年に 1 回 ABPM を測定したとする時，医療費の損益分岐となる 1 人あたりの ABPM のコストは1650円と算定される．しかし30歳以上の全人口が ABPM を行うなどということはありえず，ABPM は一次スクリーニングの後何らかの異常のある人に選択的に行われる．従って，その cost-effectiveness は格段に高くなり，損益分岐となる値段はもっと高く設定されるであろう．

今日なお，ABPM の施行，家庭血圧の評価に健康保険は適用されていない．しかし，12誘導心電図が150点，1500円，ホルター心電図が1500点，15000円であることを考えた時，ABPM の費用はおのずから算定される（例えば1回あたり300点，約3000円）．本邦における脳卒

中の有病者は年を追い増加している．致死的脳卒中の減少とそれに伴う高齢者人口の増加がその要因となっていると考えられる．従って高齢者の脳心血管疾患にかかわる医療費増加は必定である．そこで極めて大切なことは循環器疾患の予防ということができる．JNC-VI は「高血圧管理に要する費用は，高血圧関連疾患，脳卒中および腎不全に関わる直接経費および間接経費の合計より総体としては安いものになる」と高血圧診療の重要性を強調している[41]．更にこの高血圧診療の中に ABPM，家庭血圧が導入されることは，大きな費用効果を産むこととなる．ABPM の cost-effectiveness に関するこれまでの報告は少なく，殊に本邦においてはここで述べた大迫研究以外にない．欧米においてはいわゆる白衣性高血圧における不要な降圧薬療法により，もたらされるコストの削減から cost-effectiveness[304－307] や ABPM の対価[307] が計算されている．Yarows 等[306] はこのコスト削減から 1 回の ABPMは 188 US$ に相当するとしている．また現在保険料としてドイツでは30マルク，スイスでは 80〜160 US$，米国の個人保険では 175〜340 US$ドルが支払われている[308]．

付表１　24時間ABPMの基準値

	対　　象	N	降圧療法	年　齢		SBP	DBP
O'Brienら	職域	815	－	17-79	平均	118	72
					平均＋1SD	129	79
					平均＋2SD	140	86
					95%	134	84
Imaiら	地域全対象	705	＋/－	20-87	平均	122	71
	（未治療＋治療）				平均＋1SD	135	79
					95%	146	85
Imaiら	地域随時血圧正常	335	－	20-87	平均	116	69
	（未治療）				平均＋1SD	127	75
					平均＋2SD	137	82
Battistellaら	随時血圧正常	394	－	20-75	平均	117	75
					平均＋1SD	129	82
Zachariahら	随時血圧正常	126	－	20-79	平均＋1SD	131	79
Manciaら	地域随時血圧正常	1438		25-64	平均	115	72
					平均＋1SD	123	78
					平均＋2SD	131	84
				95%	128	82	
Hayashiら	随時血圧正常	540	－	40.9±12.8	平均	117	70
					平均＋1SD	130	79
					平均＋2SD	143	88
Kawasakiら	随時血圧正常	男320	－		平均	121	73
				18-93	平均＋1SD	131	81
					平均＋2SD	141	89
		女324	－		平均	113	69
					平均＋1SD	125	78
					平均＋2SD	137	87
Staessenら	メタ分析	3188	－	10-99	平均	116	70
	随時血圧正常				平均＋2SD	137	85
					95%	133	82
Staessenら	国際データベース	9998	－	?	平均＋2SD	136	85
	随時血圧正常	6551	－	?	95%	132	82

付表2　昼間 ABPM の基準値

	対　　象	N	降圧療法	年　齢		SBP	DBP
O'Brienら	職域	815	−	17-79	平均	124	78
					平均＋1SD	136	86
					平均＋2SD	148	94
					95%	143	91
Imaiら	地域全対象 （未治療＋治療）	705	＋/−	20-87	平均	127	75
					平均＋1SD	141	83
					平均＋2SD	155	92
Imaiら	地域随時血圧正常 （未治療＋治療）	335	−	20-87	平均	121	72
					95%	153	90
					平均＋1SD	133	79
					平均＋2SD	144	87
Manciaら	地域随時血圧正常	1438	−	25-64	平均	120	77
					平均＋1SD	129	84
					平均＋2SD	137	90
					95%	134	88
Kawasakiら	日本人データベース	男320	−	18-93	95%	102-143	59-86
	随時血圧正常	女324	−		95%	96-135	53-81
Staessenら	国際データベース	9998		10-99	平均＋2SD	142	90
	随時血圧正常	6551			95%	138	87

付表3　夜間 ABPM の基準値

	対　　象	N	降圧療法	年　齢		SBP	DBP
O'Brienら	職域	815	−	17-79	平均	106	61
					平均＋1SD	117	69
					平均＋2SD	128	77
					95%	123	75
Imaiら	地域全対象 （未治療＋治療）	705	＋/−	20-87	平均	118	64
					平均＋1SD	128	72
					平均＋2SD	141	80
Imaiら	地域随時血圧正常 （未治療）	335	−	20-87	平均	108	62
					95%	141	79
					平均＋1SD	121	69
					平均＋2SD	133	77
Manciaら	地域随時血圧正常	1438	−	25-64	平均	105	83
					平均＋1SD	114	70
					平均＋2SD	123	77
					95%	121	74
Kawasakiら	日本人データベース	男320	−	18-93	95%	88-134	48-78
	随時血圧正常	女324	−		95%	83-125	45-72
Staessenら	国際データベース	9998			平均＋2SD	126	77
	随時血圧正常	6551			95%	123	74

付表４　白衣高血圧の頻度

対象数	年齢 (歳)	外来随時血圧 (mmHg)	24ABP，HBP基準 (mmHg)	頻度 (%)	付表文献
34	43(32～67)	160/95≦	40≦OSBP-HSBP 20≦OSBP-HSBP	29 24	(1)
59	45(16～69)	140/90≦	awakeABP＜140/90	34	(2)
292	47	90≦DBP≦104	awakeABP＜134/90	21	(3)
60	36(18～68)	140/90≦	24ABP＜130/85	38	(4)
81	71	160≦SBP，90＞DBP	awakeSBP＜142	43.2	(5)
89	46(29～59)	140/90≦OBP≦180/105	24ABP≦135/85	22.5	(6)
737	31.5(18～42)	140/90≦	HBP≦130/82	58.4	(7)
131	53.9	90＜DBP＜115	24DBP＜85	34	(8)
56	46	90＜DBP	dayABP＜134/90	35.7	(9)
51	60**以上**	160/90≦	24SBP＜140	33.3	(10)
50	79(70～94)	160/95≦	dayABP≦146/87	18	(11)
115	8≦	160/95≦	HBP＜131/79	27.8	(12)
83	20≦	160/95≦	24ABP＜133/78	38.6	
284	47	90≦DBP	dayDBP＜90	39.1	(13)
60	47(28～59)	140/90＜	dayABP＜135/91	24	(14)
171	45	90≦DBP	24DBP＜85 **かつ**15≦ODBP-24DBP	34	(15)
229	51(23～74)	140＜SBP 90≦DBP	24SBP＜135 24DBP＜85	28 14	(16)
1324		160≦SBP	24SBP＜133	24	(17)
1310		95≦DBP	24DBP＜82	30	
333	(WCHT，50)	140/90≦	dayABP＜136/87(**男**) dayABP＜131/86(**女**)	18.9	(18)
255	49(33～65)	140/90＜	24ABP＜135/85	21	(19)
66	15～16	145/85≦		74	(20)
48	(21)(**男**)	140/90≦	HBP＜130/90	52	(21)
159	(47) (53)			25 14	(22) (23)
100	18～65(37)(**男**)	140/90≦	24ABP＜134/90(awake)	19-43	(24)
32		140/90≦	day24ABP≦130/85	22	(25)
232	(54.2)	140/90≦	24ABP(day)＜138/84	4-30	(26)
353		140/90≦	mean24ABP＜97.5	0-44	(27)
361		140/90≦	24ABP＜140/90(awake)	22.4	(28)
60			24ABP＜130/85 day24ABP＜130/85	38 10-15	(29) (30)

付表５　白衣高血圧の臓器障害

白衣高血圧例数	障害臓器の指標	白衣高血圧	付表文献
111	尿中微量アルブミン排泄量	軽度多い（vs正常血圧）	(31)
24	左室筋重量係数 頸動脈内膜－中膜肥厚 動脈硬化プラーク	いずれも有意差なし （vs正常血圧）	(32)
25	左室心筋重量係数 頸動脈内膜－中膜肥厚 動脈硬化性プラーク 血中脂質分画 アルブミン尿	いずれも有意差なし （vs正常血圧）	(33)
204	左室心筋重量	白衣効果と本指標の間に 相関なし	(34)
17	左室心筋重量係数， 左房径	有意に大きい （vs正常血圧）	(35)
	標的臓器障害	19% （持続型高血圧64%）	(36)
13	腎機能	有意に低下 （vs正常血圧）	(37)
20	左室重量係数	有意に高い （vs正常血圧）	(38)
	左室拡張充満指数 （E/A比） 左室肥大	低下 （p＜0.55，vs正常血圧） 2.4%（有意差なしvs若年正常血圧） （高血圧25%）	(39)

付表６　白衣高血圧の長期予後

人数（人）	追跡年	指標	結果	付表文献
1076	5	心血管合併症及び同死亡率	有意に低い（vs HT）	(40)，(41)
1522	4，2	1）心事故発生率	NT 0.47 WCHT 0.49 HT 1.79-4.99	(42)
		2）心血管疾患発生率及び死亡率	白衣効果との間に相関なし	
8654	5	心疾患発症	白衣上昇反応と相関なし	(43)
	10	心血管疾患発症	hazard ratio 0.23（vs HT）	(44)
802	12	生存率	有意差なし（vs NT）	(45)
		虚血性心疾患発症	odds ratio 1.6（vs NT）	
739 （軽症高血圧）	5	心血管系事故	WCHT 2.1% HT 4.4%	(46)
（未治療HT）	14	心筋梗塞	発症リスクに差 （血圧測定者による白衣効果の差）	(47)

HT：Hypertension,　NT：Normotension,　WCHT：White coat hypertension

文　献

I　ABPM 測定手技の標準化

1. 今井　潤, 阿部圭志, 今井恵子 他: カフ振動法およびKorotkoff音法に基づく新しい自由行動下血圧装置A＆D TM2421の精度と性能. Ther Res 12: 2585-2597, 1991.
2. 栃久保修: 血圧の測定法と臨床評価. メディカルトリビューン社: 東京, 1991.
3. Shaw DB, Knapp MS, Davies DH: Variations of blood-pressure in hypertensives during sleep. Lancet i: 797-799, 1963.
4. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF: Portable blood pressure records: accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. Am Heart J 64: 663-668, 1962.
5. Schneider RA, Kimmell GO, Van Meter AF Jr: An improved fully automatic portable blood pressure recorder. J Appl Physiol 37: 776-779, 1974.
6. Tochikubo O, Kaneko Y, Yokoi H et al: A new portable device for recording 24-h indirect blood pressure in hypertensive outpatients. J Hypertens 3: 355-357, 1985.
7. 大塚邦明, 北澄忠雄, 渡邊晴雄他: 携帯型血圧測定装置ABPM-630の信頼性と血圧の日内変動. 脈管学 29: 15-19, 1989.
8. Ragan C, Bordley J: The accuracy of clinical measurements of arterial blood pressure. Bull Johns Hopk Hosp 69: 504-528, 1941.
9. Holland W W, Humerfelt S: Measurement of blood pressure: Comparison of intra-arterial and cuff values. BMJ 2: 1241-1243, 1964.
10. Russell AE, Wing LMH, Smith SA et al: Optimal size of cuff bladder for indirect measurement of artrial pressure in adults. J Hypertens 7: 607-613, 1989.
11. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E et al: A new photo-oscillometric method employing the delta-algorithm for accurate blood pressure measurement. J Hypertens 15: 147-156, 1997.
12. Bevan AT, Honour AJ, Stott FG: Portable recorder for continuous arterial pressure measurement in man. J Physiol (London) 186: 3P, 1966.
13. Pickering TG: The ninth Sir George Pickering memorial lecture. ambulatory monitoring and the definition of hypertension. J Hypertens 10: 401-409, 1992.
14. Smirk FH, Veale AMO, Alstad K: Basal and supplemental blood pressure in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. N Z Med J 58: 711-735, 1959.
15. Sokolow M, Werdegar D, Kein HK et al: Relationships between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. Circulation 34: 279-298, 1966.
16. Imholz BPM, Langewouters GJ, van Montfrans GA et al: Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. Hypertension 21: 65-73, 1993.
17. Tochikubo O, Miyazaki N, Yamada Y et al: Mathematical evaluation of 24-hour blood-pressure variability in young, middle-aged and elderly hypertensive patients. Jpn Circ J 51: 1123-1130, 1987.
18. Groppelli A, Omboni S, Parati G et al: Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. Hypertension 20: 227-232, 1992.
19. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10-1987. Arlington,VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1987.
20. Amendment to ANSI/AAMI SP10-1992: American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10A-1996. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1996.
21. O'Brien E, Petrie J, Littler W et al: The British hypertension society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. J Hypertens 8: 607-619, 1990.
22. O'Brien E, Petrie J, Littler W et al: The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. J Hypertens 11 (suppl 2): S43-S62, 1993.
23. Bland JA, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet i: 307-310, 1986.
24. Sun M, Jones R: Accuracy relationship of blood pressure devices between the AAMI SP 10 standard and the British hypertension society protocols. Biomed Instrument Technol 33: 62-70, 1999.
25. O'Brien E, Atkins N, Staessen J: State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. Hypertension 26: 835-842, 1995.
26. Mansoor GA, White WB: Olecranon bursitis associated with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 7: 855-856, 1994.
27. Bottini PB, Rhoades RB, Carr AA et al: Mechanical trauma and acute neuralgia associated with automated ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 4: 288, 1991.
28. Heude E, Bourgin P, Feigel P et al: Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises systolic pressure at night in patients suspected of suffering from sleep-disordered breathing. Clin Sci Colch 91: 45-50, 1996.
29. Daniels S, Loggie J, Burton T et al: Difficulties with ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. J Peds 111: 397-400, 1987.
30. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A et al: Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. Hypertension 5: 264-269, 1983.
31. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E et al: Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi-biomedical recorder. Hypertension 27: 1318-1324, 1996.
32. Clark LA, Denby L, Pregibon D et al: A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. J Chron Dis 40: 671-681, 1987.
33. 桑島　巌: 血圧変動の臨床―高血圧症の診断と治療への応用―. 新興医学出版社, 1994.
34. 血圧日内変動ABPMデータ処理法＆用語の定義および規

準. J－MUBA NEWS 3, 1998.
35. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD et al: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. JAMA 247: 992-996, 1982.
36. Clark LA, Denby L, Pregibon D, Harshfield GA et al: A data-based method for bivariate outlier detection: application to automatic blood pressure recording devices. Psychophysiol 24:119-125, 1987.

II－1　ABPM 測定値の意義

37. 永井謙一, 今井潤: 家庭血圧・自由行動下血圧を考慮した高血圧治療. 日内会誌 88: 262-268, 1999.
38. Imai Y: Prognostic significance of ambulatory blood pressure. Blood Press Monit 4: 249-256, 1999.
39. Tochikubo O, Hishiki S, Miyajima E et al: Statistical base value of 24-hour blood pressure distribution in patients with essential hypertension. Hypertension 32: 430-436, 1998.
40. Tochikubo O, Miyajima E, Shigemasa T et al: Relation between body fat-corrected ECG voltage and ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. Hypertension 33: 1159-1163, 1999.

II－2　ABPM パラメータの定義と基準値

41. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 24:2413-2446, 1997.
42. Guideline Subcommittee: 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guideline for the Management of Hypertension. J Hypertens 17:151-183, 1999.
43. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A et al: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. J Hypertens 9: 355-360, 1991.
44. Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N et al: Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. J Hypertens 11:1289-1297, 1993.
45. Mancia G, Sega R, Bravi C et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertens 13:1377-1390, 1995.
46. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET et al: An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. Blood Press Monit 1: 13-26,1996.
47. Imai Y, Nagai K, Sakuma M et al: Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. Hypertension 22: 900-912, 1993.
48. Hayashi H, Hatano K, Tsuda M et al: Relationship between circadian variation of ambulatory blood pressure and age or sex in healthy adults. Hypertens Res 15: 127-135, 1992.
49. Kawasaki T, Uezono K, Cugini P et al: Rationale for time-qualified reference standards for 24-hour blood pressure values and their circadian rhythm in Japanese normotensive adults. A study by the ambulatory blood pressure monitoring research group. Jpn Circ J 63: 744-751, 1999.
50. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M et al: Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. Blood Press Monit 1: 251-254, 1996.
51. Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I et al: Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements in comparison to screening blood pessure measurements: a pilot study in Ohasama. Blood Press Monit 1 (Suppl 2): S51-S58, 1996.
52. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji et al: Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criteria. The Ohasama Study. Hypertension 32: 255-259, 1998.
53. 今井潤: 家庭血圧・自由行動下血圧の標準値. Ther Res 19: 72-79, 1998.
54. Ohkubo T, Imai Y: Letter to the editor. JAMA (in press)
55. Tochikubo O, Minamisawa K, Miyajima E et al: A new compact 24-hour indirect blood pressure recorder and its clinical application. Jpn Heart J 29: 257-269, 1988.
56. Palatini P, Penzo M, Canali C et al: Validation of the A&D TM-2420 Model 7 for ambulatory blood pressure monitoring and effect of microphone replacement on its performance. J Ambulatory Monit 4: 281-288, 1991.
57. Imai Y, Sasaki S, Minami N et al: The accuracy and performance of the A&D TM2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the korotkoff sound technique. Am J Hypertens 5: 719-726, 1992.
58. 栃久保 修, 重政朝彦, 宮島栄治 他: Portable Multi-biomedical Recorder (TM2425)の開発と精度に関する研究. Ther Res 17: 1966-1972, 1993.
59. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P: Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. Am J Cardiol 65: 60-66, 1990.
60. O'Brien E, Mee F, Atkins N et al: Accuracy of the Del Mar Avionics Pressurometer determined by the British Hypertension Society Protocol. J Hypertens 9: 567-568, 1991.
61. O'Brien E, Mee F, Atkins N et al: Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. J Hypertens 9: 573-574, 1991.
62. Taylor R, Chidley K, Goodwin J et al: Accutracker II (version 30/23) ambulatory blood pressure monitor: clinical validation using the British Hypertension Society and Association for the Advancement of Medical Instrumentation standards. J Hypertens 11: 1275-1282, 1993.
63. Kuwajima I, Nishinaga M, Kanamaru A: The accuracy and clinical performance of a new compact ambulatory blood pressure monitoring device, the ES-H531. Am J Hypertens 11:1328-1333, 1998.

II－3　白衣高血圧

64. Pickering TG, James GD, Boddie C et al: How common is white coat hypertension? JAMA 259: 225, 1988.
65. Pickering TG: Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. J Hypertens 10: 401, 1992.

66. Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna S et al: ‘White-coat’ hypertension in patients with newly diagnosed hypertension. Evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact of cost of health care. Eur Heart J 16: 692-697, 1995
67. Verdecchia P, Schilaci G, Boldrini F et al: Variability between current definitions of normal ambulatory blood pressure.Implications in the assessment of white coat hypertension. Hypertension 20: 555-562, 1992.
68. Mancia G, Zanchetti A: Editors’ corner : White-coat hypertension: misnomers. misconceptions and misunderstandings. What should we do next?. J Hypertens 14: 1049-1052, 1996.
69. 阿部圭志, 桑島 巌, 今井 潤, 島田和幸 他: 長時間作用型Ca拮抗薬塩酸バルニジピンの血圧日内変動に及ぼす効果－大規模臨床試験J-MUBA最終成績　Therap Res 20:2697－2713, 1999.
70. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P for the Hypertension and Lipid Trial Study Group: Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender, and presence of white coat hypertension. Results of the HALT Study. Am J Hypertens 7: 848-852, 1994.
71. Nishibata K, Nagashima M, Tsuji A et al : Comparison of casual blood pressure and twenty-four-hour ambulatory blood pressure in high school students. J. Pediatr 127: 34-39, 1995.
72. Myers MG, Reeves RA: White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. J Hum Hypertens 9 : 729-733, 1995.
73. Shimada K, Ogura H, Kawamoto A et al: Noninvasive ambulatory blood pressure monitoring during clinic visit in elderly hypertensive patients. Clin Exp Hypertens A. 12: 151-170, 1990
74. Inden Y, Tuda M, Hayashi H et al: Relationship between Joint National Committee-VI Classification of Hypertension and Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension Diagnosed by Casual Blood Pressure. Clin Cardiol 21: 801-806 , 1998.
75. Palatini P, Pessina AC: A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure. J Hypertens 8(suppl 6): S65-S70,1990.
76. Fiser B, Siegelcova J, Al‐Kubati M et al: Blood pressure variability in essential hypertension. Effect of therapy (abstr). 7th European Meeting of Hypertension, p 60, Milan, 1995.
77. Stergiou GS, Zourbaki AS, Malakos JS et al: How common is white coat effect in treated hypertensives? (abstr) J Hypertens 10(suppl 4): S197, 1997.
78. Mezzetti A, Pierrdomenico SD, Costantini F et al: White-coat resistant hypertension. Am J Hypertens 10: 1302-1307, 1997.
79. Redon J, Campos C, Narcisco ML et al: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. Hypertension 31: 712-718, 1998.
80. White WB, Susser W, McCabe EJ et al: Long-term follow up of white-coat hypertension (abstr). Am J Hypertens 8[part 2]: S85, 1995.
81. 築山久一郎: 循環器疾患と高血圧における「心理的・社会的ストレス」の臨床的意義と管理. Ther Res 16: 2781－2801, 1995.
82. Bidlingmeyer I, Bunier M, Bidlingmeyer M et al: Isolated office hypertension: a prehypertensive state ? J. Hypertens 14: 327-332, 1996.
83. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A et al: Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 22: 826-831, 1993.
84. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi et al: Taget organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. Hypertension 26: 801-807, 1995.
85. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 24: 793-801, 1994.
86. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C: Prognostic significance of white coat effect. Hypertension 29: 1218 -1224, 1997.

II－4　夜間血圧

87. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F et al: Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 31: 277-281, 1971.
88. Khatri IM, Freis ED: Hemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol 22: 867-873, 1967.
89. Synder F, Hobson JA, Morrison DF et al: Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. J Appl Physiol 19: 417-422, 1964.
90. Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M et al: Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? J Hypertens 10: 879-885, 1992.
91. Davies RJO, Jenkins NE, Strading JR: Effects of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. BMJ 308: 820-823, 1994.
92. Staessen J, Bulpitt CJ, O’Brien E et al: The diurnal blood pressure profile. Am J Hypertens 5: 386-392, 1992.
93. James MA, Fotherby MD, Potter JF: Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. J Hypertens 13: 1097-1103, 1995.
94. Fagard R, Brguljan J, Thijs L et al: Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24h pressure analysis. J Hypertens 14: 557-563, 1996.
95. Idema RN, Gelsema ES, Wenting GJ et al: A new model for diurnal blood pressure profiling. Square wave fit compared with conventional methods. Hypertension 19: 595-605, 1992.
96. Stanton A, Cox J, Atkins N: Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. Hypertension 19: 93-101, 1992.
97. Tochikubo O, Miyazaki N, Ochiai H et al: Non-Gaussian distribution of arterial pressure and heart rate during sleep and waking in hypertensive and normotensive subjects. Jpn Circ J 50: 808-817, 1986.
98. Tochikubo O, Ochiai H, Oota T et al: Measurements of base blood pressure during sleep and its clinical significance in hypertensive patients. Jpn Circ J 51: 1174-1183, 1987.
99. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E et al: Hemodynamic factors regulating blood pressure during sleep in patients with mild essential hypertension. Jpn Circ J 61: 25-37, 1997.
100. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E et al: Relationship

between blood pressure and heart rate while awke and asleep in patients with mild essential hypertension. Jpn Circ J 57: 1128-1136, 1993.
101. Minamisawa K, Tochikubo O, Ishii M: Systemic hemodynamics during sleep in young or middle-aged and elderly patients with essential hypertension. Hypertension 23: 167-173, 1994.
102. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T et al: Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 96: 1859-1862, 1997.
103. Fagard R, Staessen JA, Thijs L: The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. J Hypertens 13: 823-829, 1995.
104. Alicandri C, Fariello R, Boni E et al: Left ventricular hypertrophy and ambulatory monitoring of blood pressure. J Clin Hypertens 3: 197-202, 1987.
105. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 81: 528-536, 1990.
106. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T et al: Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am Heart J 67: 1307-1311, 1992.
107. Devereux R, Pickering T, Harshfield G et al: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 68: 470-476, 1983.
108. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G et al: Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. Am J Hypertens 5:180-186. 1992.
109. Palatini P, Mormino P, Di Marco A et al: Ambulatory blood pressure versus casual pressure for the evaluation of target organ damage in hypertension: complications of hypertension. J Hypertens 3(suppl 3): S425-S427, 1985.

II-5 血圧日内変動

110. Kuwajima I, Hamamatsu A, Suzuki Y et al: The relationship between ambulatory blood pressure and physical activity in young and older shiftworkers: A quantitative assessment of physical activity using ACTIVETRACER. Jpn Heart J 34: 279-289, 1993.
111. Baumgart P, Walger P, Fuchs G et al: Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. J Hypertens 7: 331-334, 1989.
112. Cardillo C, De FF, Campia U et al: Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. Hypertension 21 [part 1]: 836-844, 1993.
113. De Gaudemaris R, Jalbert M, Isnard E et al: [Role of ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of the cardiovascular load in high altitude workers. Arch Mal Coeur Vaiss 84: 1143-1148, 1991.
114. Gretler D, Carlson G, Montano A et al: Diurnal blood pressure variability and physical activity measured electronically and by diary. Am J Hypertens 6: 127-133, 1993.
115. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E et al: Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 29: 30-39, 1997.
116. Palatini P, Mormino P, Canali C et al: Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility: results of the HARVEST trial. Hypertension 23: 211-216, 1994.
117. Kobrin I, Oigman W, Kumar A et al: Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. J Am Geriatr Soc 32: 896-899, 1984.
118. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. Lancet 13: 397, 1988.
119. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K et al: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertens 10: 875-878, 1992.
120. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari et al: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 7: 23-29, 1994.
121. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F et al: Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. J Hypertens 10: 683-692, 1992.
122. Nakano S, Uchida k, Kigoshi T et al: Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Diabetes Care 14: 707-711, 1991.
123. Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 47: 1501-1506, 1998.
124. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. Hypertension 27: 130-135, 1996.
125. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T: Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. Stroke 26: 1373-1378, 1995.
126. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F et al: Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 31: 1627-1634, 1998.
127. Watanabe N, Imai Y, Nagai K et al: Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. Stroke 27: 1319-1327, 1996.
128. Kario K, Shimada K: Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. Lancet 344: 200, 1994.
129. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K et al: Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacumar infarct patients. Stroke 29: 570-576, 1998.
130. Kohara K, Nishida W, Maguchi M et al: Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. Hypertension 26: 808-814, 1995.
131. Ebata H, Hojo Y, Ikeda U et al: Differential effects of an al-blocker (Doxazosin) on diurnal blood pressure variation in dipper and non-dipper type hypertension. Hypertens Res 18: 125-130 ,1995.
132. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K et al: High sodium

sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. Hypertension 28: 139-142, 1996.
133. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y et al: Relationship between extreme dippers and orthostatic hupertension in elderly hypertensive patients. Hypertension 31 [part 1]: 77-82 , 1998.
134. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T et al: Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation. relation to silent cerebrovascular disease. Hypertension 30: 1504-1510, 1997.
135. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M et al: Morning surge in blood pressure and heart in elderly hypertensive patients-with special reference to the relation to arising time. Am J Hypertens 8: 29-33, 1994.
136. Imai Y, Abe K, Munakata M et al: Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. J Hypertens 8 (suppl 7): S125-S132, 1990.
137. 二瓶 実, 今井 潤: 血圧日内変動と疾患: 二次性高血圧. 血圧モニタリングの臨床. 尾前 照雄監修, 川崎晃一編集. 医学書院, 東京. p98-104, 1993.
138. 今井 潤, 加藤順子: 本態性高血圧および二次性高血圧における血圧日内変動と臨床的意義. 高血圧の日内リズムからみた病態と管理. 荒川規矩男監修, 築山久一郎編集. メディカルビュー社: p23-34, 1996.
139. 南 尚義, 今井 潤: 二次性高血圧における血圧日内変動. Heart View 1: 338-343, 1997.
140. Senard JM, Chamontin B, Rascaol A et al: Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthstatic hypotension. Clin Auton Res 2: 99-104, 1992.
141. Panayiotou B: Blood pressure profiles in acute stroke. Stroke 28: 2569, 1997.
142. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB et al: Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. Stroke 29: 765-772, 1998.
143. Tohgi H, Chiba K, Kimura M: Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke 22: 603-608, 1991.
144. Munakata M, Kameyama J, Kanazawa M et al: Circadian blood pressure rhythm in patients with higher and lower spinal cord injury: simultaneous evaluation of autonomic nervous activity and physical activity. J Hypertens 15: 1745-1749, 1997.
145. Leroy M, Surell CV, Pilliere R et al: Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. Hypertension 28: 937-943, 1996.
146. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P et al: Undiagnosed sleep-disordered breathing among male non-dippers with essential hypertension. J Hypertens 15: 1227-1233, 1997.
147. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT et al: Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. Am J Hypertens 11: 272-279, 1998.
148. Hashfield GA, Pulliam DA, Alpert BS: Ambulatory blood pressure and renal function in healthy children and adolescents. Am J Hypertens 7: 282-285, 1994.
149. Portaluppi F, Montanari L, Massari M et al: Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. Am J Hypertens 4: 20-26, 1991.
150. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al: " Non-dipper " hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol 43: 382-387, 1995.
151. Portaluppi F, Vergani L, Tarroni G et al: Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide and blood pressure are consistently blunted in chronic renal failure. Contrib Nephrol 101: 37-43, 1993.
152. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R et al: Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. Kid Int 50: 1321-1326, 1996.
153. Amar J, Vernier I, Rossigno IE et al: Influence of nycthemeral blood pressure pattern in treated hypertensive patients on hemodialysis. Kid Int 51: 1863-1866, 1997.
154. Sivieri R, Deandrea M, Gai V et al: Circadian blood pressure levels in normotensive normoalbuminuric type I diabetic patients. Diabet Med 11: 357-361, 1994.
155. Gilbert R, Phillips P, Clarke C et al: Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type I diabetic subjects. Dippers and non-dippers. Diabetes Care 17: 824-827, 1994.
156. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE: Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. Diabetes 43: 1248-1253, 1994.
157. Page SR, Manning G, Ingle AR et al: Raised ambulatory blood pressure in type 1 diabetes with incipient microalbuminuria. Diabet Med 11: 877-882, 1994.
158. Berrut G, Hallab M, Bouhanick B et al: Value of ambulatory blood pressure monitoring in type I (insulin-dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. Am J Hypertens 7:222-227, 1994.
159. Mulec H, Blohme G, Kullenberg K et al: Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. Diabetologia 38: 216-220, 1995.
160. Iwase M, Kaseda S, Iino K et al: Circadian blood pressure variation in non-insulin-dependent diabetes mellitus with nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 26: 43-50, 1994.
161. Chau NP, Bauduceau B, Chanudet X et al: Ambulatory blood pressure in diabetic subjects. Am J Hypertens 7: 487-491, 1994.
162. Osei K, Schuster DP: Effects of race and ethnicity on insulin sensitivity, blood pressure, and heart rate in three ethnic population. Am J Hypertens 9: 1157-1164, 1996.
163. Luik AJ, Struijk DG, Gladziwa U et al: Diurnal blood-pressure variations in haemodialysis and CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 9: 1616-1621, 1994.
164. Chazot C, Charra B, Laurent G et al: Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. Nephrol Dial Transplant 10: 831-837, 1995.
165. Clausen P, Feldt Rasmusen B, Ladefoged J: Circadian variation of blood pressure in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Scand J Clin Lab Invest 55: 193-200, 1995.
166. Van de Borne P, Gelin M, Van de Stadt T et al: Circadian rhythms of blood pressure after liver transplantation. Hypertension 21: 398-405, 1993.
167. Van den Dorpel MA, Van den Meiracker AH, Laweris TW et

al: Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant receipient. Hypertension 28:304-307, 1996.
168. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU et al: Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. Transplantation 59:1270-1274, 1995.
169. Imai Y, Sekino H, Fujikura Y et al: Pressor effect of recombinant human erythropoietin: results of ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens 17: 485-506, 1995.

II-6 朝の血圧

170. ISIS-2. Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Eur Heart J 13: 594-598, 1992.
171. Muller J, Stone P, Turi Z: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 313:1315, 1985.
172. Goldberg RJ, Brady P, Muller JE et al:Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 66:140-144, 1990.
173. Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. Am J Cardiol 66: 15G-17G, 1990.
174. Deedwania PC, Carbajal EV: Role of myocardial oxygen demand in the pathogenesis of silent ischemia during daily life. Am J Cardiol 70: 19F-24F, 1992.
175. Mulcahy D, Keegan J, Crean P et al: Silent myocardial ischaemia in chronic stable angina: a study of its frequency and characteristics in 150 patients. Br Heart J 60: 417-423, 1998.
176. Willich S, Goldberg R, Maclure M et al: Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakeing. Am J Cardiol 70: 65-68, 1992.
177. Lampert R, Rosenfeld L, Batsford W et al: Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. Circulation 90: 241-247, 1994.
178. Marler JR, Price TR, Clark GL et al: Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 20: 473-476, 1989.
179. Kelly-Hayes M et al: Temporal patterns of stroke onset-the Framingham study. Stroke 26: 1343-1347, 1995.
180. Schillaci G, Verdecchia P, Benemio G et al: Blood pressure rise and ischemic stroke. Lancet 346: 1366-1367, 1995.
181. Furchgott R, Zawadzki J: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288: 373-376, 1980.
182. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI et al: Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 316: 1514-1518, 1987.
183. Moores V, Martire, Pistritto G et al: Platelet alpha2-adrenoceptors and diurnal changes of platelet aggregability in hypertensive patients. J Hypertens 12: 936-945, 1994.
184. 鈴木康子, 桑島巌, 三谷健 一 他: 早朝高血圧における血圧変動と活動度. 日老医誌 30: 841-848, 1993.
185. Kuwajima I, Fujisawa A, Mitani K, Suzuki Y, Kuramoto K. Effects of perindopril on 24-hour blood pressure and hemodynamic response to isometric and mental stress in elderly hypertensive patients. Clin Therapeutics 16: 962-971, 1994.
186. Khoury AF, Sunderajan P, Kaplan NM: The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. Am J Hypertens 5 [part 1] : 339-344, 1992.
187. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. N Engl J Med 325: 986-990, 1991.
188. DeQuattro V, Lee D, Allen J et al: Labetalol blunts morning pressure surge in systolic hypertension. Hypertension 11: 1198-1201, 1988.
189. Kawano Y, Tochikubo O, Minamisawa K et al: Circadian variation of haemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between early morning and evening. J Hypertens 12: 1405-1412, 1994.
190. Umeda T, Naomi S, Iwaoka T et al: Timing for administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension. Hypertension 23(Suppl 1): I-211-I-214, 1994.
191. Zannad F, Matzinger A, Larche J: Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 9: 633-643, 1996.

II-7 短期変動性

192. Imai Y, Aihara A, Ohkubo T et al: Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 10: 1281-1289, 1997.
193. Pickering TG: Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability. London, Science Press, 1991.
194. Parati G, Pomidossi G, Albini F et al: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens 5: 93-98, 1987.
195. Frattola A, Parati G, Cuspidi C et al: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 11: 1133-1137, 1993.
196. Kikuya M et al: Prognostic significance of the short-term and long-term blood pressure variability: A community-based study in Ohasama. J Hypertens 17 (suppl 13): S15, 1999.
197. Majahalme S, Turjanmaa Y, Weder AB et al: Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. Hypertension 28: 725-731, 1996.

II-8 ABPM の数学的解析法

198. 林 博史: 健常日本人の血圧日内変動とリズム, 林 博史 編著 24時間血圧変動からみた新しい高血圧症の考え方シリーズ 循環器病への挑戦, 監修 山田和生, スズケンセンター出版部, 名古屋, 1991.
199. Irving JB, Keff F, Ewing DJ et al: Value of prolonged recording of blood pressure in assessment of hypertension. Br Heart J 36: 859-866, 1974.
200. Halberg F et al: Chronobiology of human blood pressure. 2nd edition. August 1986. Medtronic Seminer.
201. Halberg F: Chronobiology of Human Blood Pressure, Minneapolis, p1-242, Medtronic 1988.
202. Otsuka K: Circadian amplitude of diastolic blood pressure gauges family history (FH) of high blood pressure in nurses.

Chronobiologia 15: 266-267, 1988.
203. Halberg F: Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room restricted) automatic monitoring. Chronobiologia 2: 217-247, 1984.
204. Bingham C, Arbogast B, Cornelissen G et al: Inferntial statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia 9: 397-439, 1982.
205. Carandente F, Ahlgren A, Halberg F: MESOR-hypertension: Hints by chronobiologists. Chronobiologia 11: 189-204, 1984.
206. Halberg F: Chronobiology. Ann Rev Physiol 31: 675-725, 1969.
207. Halberg F, Johnson EA, Nelson W et al: Autorhythmometry-procedures for physiologic self-measurements and their analysis. Physiol Teach 1: 1-11, 1972.
208. Halberg F, Good RA, Levine H: Some aspects of the cardiovascular and renal circadian system. Circulation 34: 715-717, 1966.
209. Halberg F, Drayer JIM, Cornelissen C et al: Cardiovascular reference data base for recognizing circadian MESOR-and AMPLITUDE-hypertension in apparently healthy men., Chronobiologica 11: 275-298, 1984.
210. Hayashi H, Hatano K, Tsuda M et al: Relationship between circadian variation of ambulatory blood pressure and age or sex in healthy adults. Hypertens Res 15: 127-135, 1992.
211. 大塚邦明, 渡邉晴雄, 小倉久和: 概日リズムの解析におけるMEM, FFT, Cosinor法の有用性について, 自律神経 26: 515-522, 1989.
212. Ulrych TJ, Bishop TN: Maximum entropy spectral analysis and autoregressive decomposition. Reviews Geophysics Space Physics 13: 183-200, 1975.
213. 日野幹雄: MEM-最大エントロピー法による新しいスペクトルの計算法. 土木学会誌7: 50-54, 1976.
214. 熊谷雄治,海老原昭夫: ＰＮＴ法. 血圧モニタリングの臨床. 尾前照雄監修, 川崎晃一編集. 医学書院, 東京. p 16-18, 1993.
215. O'Brien E, Perry I, Sheridan J et al: Application of cusums to ambulatory blood pressure data: a simple statistical technique for detecting trends over time. J Hypertens 7: 707-709, 1989.

III-１ 2次性高血圧

216. Statius van Eps RG, van den Meiracker AH, Boomsma F et al: Diurnal variation of blood pressure in patients with catecholamine producing tumors. Am J Hypertens 7: 492-497, 1994.
217. Gallen IW, Taylor RS, Salzmann MB et al: Twenty-four hour ambulatory blood pressure and heart rate in a patient with a predominantly adrenaline secreting phaeochromocytoma. Pastgrad Med J 70: 589-891, 1994.
218. Fallo F, Fanelli G, Cipolla A et al: 24-hour blood pressure profile in Addison's disease. Am J Hypertens 7: 1105-1109, 1994.
219. Masnoor GA, White WB: Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with primary hyperaldosteronism. Hypertension 31: 843-847, 1998.
220. Brickman AS, Stern N, Sowers JR: Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypoparathyroidism and hypertension. Chronobiologia 17:37-44, 1990.
221. Rossi BP, Zanin L, Dessi-Fulgheri P et al: A renin-secreting tumor with severe hypertension and cardiovascular disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Exp Hypertens 15: 325-338, 1993.
222. Portaluppi F, Montanari L, Ferlini M et al: Consistent changes in the circadian rhythms of blood pressure and atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. Chronobiol Int 8: 432-439, 1991.
223. Heintz B, Schmauder C, Witt K et al: Blood pressure rhythm and endocrine functions in normotensive women on oral contraceptives. J Hypertens 14: 333-339, 1996.
224. Kagiyama S, Ohya Y, Onaka U et al: Percutaneous transluminal angioplasty attenuates day-night difference in ambulatory blood pressure in renovascular hypertension. Am J Hypertens 10: 940-945, 1997.

III-２ 低血圧

225. 筒井末春: 低血圧症. 医学図書出版株式会社. 東京, 9, 1979.
226. 加藤義夫: 低血圧の臨床. 金原出版. 東京, 1951
227. 吉兼万理, 林 博史, 兼松克巳 他: 本態性低血圧症における血圧・脈拍数日内変動.日臨生理会誌 22: 9-15, 1992.
228. 飯村攻, 中川基哉, 島本和明 他: 低血圧患者の24時間血圧変動について. 日内会誌79: 102, 1990.
229. 兼松克巳, 林博史, 波多野潔 他: 血圧日内変動に対する新しい推計学的評価法. 日内会誌 78: 78-79, 1989.

III-３ 高齢者

230. 萬木信人, 蔵本 築, 松下 哲 他: Noradrenaline(NA)負荷に対する血行動態の年齢的差異. 呼吸と循環 29:727-730, 1981.
231. Kuwajima I, Suzuki Y, Hoshino S et al: Effects of aging on the cardiopulmonary receptor reflex in hypertensive patients. Jpn Heart J 32: 157-166, 1991.
232. Conway J, Boon N, Jones J et al: Involvement of the baroreceptor refolexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. Hypertension 5: 746-748, 1983.
233. Parati G, Di RM, Bertinieri G et al: Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. Hypertension 12: 214-222, 1988.
234. Hoeldtke RD, Cavanaugh ST, Hughes JD et al: Treatment of orthostatic hypotension with dihydroergotamine and caffeine. Ann Intern Med 105: 168-173, 1986.
235. Ikeda T, Matsubara T, Sato Y: Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. J Hypertens 11: 581-587, 1993.
236. Moiniche S, Hjortso NC, Blemmer T et al: Blood pressure and heart rate during orthostatic stress and walking with continuous postoperative thoracic epidural bupivacaine/morphine. Acta Anaesthesiol Scand 37: 65-69, 1993.
237. Rutan G, Hermanson B, Bild D et al: Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. Hypertension 19: 508-519, 1992.
238. Vardan S, Hill NE, Mehrotra KG et al: Hemodynamic

response to orthostatic stress in the elderly with systolic systemic hypertension before and after long-term thiazide therapy. Am J Cardiol 71: 582-586, 1993.
239. 下沢達雄, 桑島 巌, 鈴木康子 他: 老年者高血圧例における食後低血圧の検討. 日老医誌 29: 661-666, 1992.
240. Lipsitz LA, Nyquist RJ, Wei JY et al: Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. N Engl J Med 309: 81-83, 1983.
241. Mathias CJ: Postprandial hypotension. Pathophysiological mechanisms and clinical implications in different disorders [clinical conference]. Hypertension 18: 694-704, 1991.

III-4 小 児

242. 岡畠 進, 神谷哲郎: 小児の高血圧. 血圧モニタリングの臨床. 尾前照雄監修, 川崎晃一編集. 医学書院, 東京. p144-149, 1993.
243. 岡田知雄, 原 光彦, 唐沢賢祐 他: 携帯型血圧記録を用いた小児血圧に関する研究. 日小会誌93: 1359-1364, 1989.
244. 渡辺俊彦, 北條泰男, 小崎 武 他: 小児の血圧日内変動の検討ー小児の血圧日内変動標準曲線ー 小児科31: 1179-1182, 1990.
245. Yetman RJ, Portman RJ: Technical aspects of blood pressure measurement in pediatric patients. Blood Press Monit 4: 155-160, 1999.
246. Harshfield GA, Treiber FA: Racial differnces in ambulatory blood pressur monitoring-derived 24h pattern of blood pressure in adolescents. Blood Press Monit 4: 107-110, 1999.

III-5 妊 婦

247. Gupta M, Shennan AH, Halligan A et al: Accuracy of oscillometric blood pressure monitoring in pregnancy and pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 104: 350-355, 1997.
248. O'Brien E, Mee F, Atkins N et al: Accuracy of the SpaceLabs 90207 ambulatory blood pressure measuring system in normotensive pregnant women determined by the British Hypertension Society protocol. J Hypertens 11(Suppl 5): S282-283, 1993.
249. Brown MA, Buddle ML, Cario GM: Whitworth-JA. Ambulatory blood pressure monitoring during pregnancy. Comparison with mercury sphygmomanometry. Am J Hypertens 6: 745-749, 1993.
250. Brown MA, Robinson A, Bowyer L et al: Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: what is normal? Am J Obstet Gynecol 178: 836-842, 1998.
251. Siamopoulos KC, Papanikolaou S, Elisaf M et al: Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive pregnant women.J Hum Hypertens 10 (Suppl 3): S51-54, 1996.
252. Ferguson JH, Neubauer BL, Shaar CJ: Ambulatory blood pressure monitoring during pregnancy. Establishment of standards of normalcy. Am J Hypertens 7[part 1]: 838-843, 1994.
253. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K et al: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. J Hypertens 11: 869-873, 1993.
254. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A et al: Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertension 31: 83-89, 1998.
255. Hermida RC, Ayala DE: Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. Hypertension 30: 1531-1537, 1997.
256. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K et al: Clinical application of ambulatory blood pressure measurement in pregnancy. J Hypertens (Suppl 9): S75-77, 1991.

IV ABPMの治療的応用

257. Dupont AG, Van Der Niepen P, Six RO: Placebo does not lower ambulatory blood pressure. Br J Clin Pharmacol 24: 106-109, 1987.
258. Conway J, Johnston J, Coats A et al: The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the number of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. J Hypertens 6: 111-116, 1998.
259. Mancia G, Omboni S, Parati G et al: Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure.Am J Hypertens 8: 311-315, 1995.
260. Coca A: The placebo effect in ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 3: 195-199,1998.
261. Staessen JA, Thijs L, Bieniazewski L et al: Ambulatory monitoring uncorrected for placebo overestimates long-term antihypertensive action. Hypertension 27: 414-420, 1996.
262. Antivalle M, Lattuada S, Salvaggio M et al: Placebo effect and adaptation to noninvasive monitoring of BP. J Hum Hypertens 4: 633-637, 1990.
263. Mengden T, Weisser B, Vetter V: Ambulatory 24-hour blood pressure versus self-measured blood pressure in pharmacologic trials. J Cardiovasc Pharmacol 24(Suppl 2): S20-S25, 1994.
264. Staessen JA, Thijs L, Mancia G et al: Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring: fewer patients needed? Lancet 344: 1552-1556, 1994.
265. Mancia G, Zanchetti A, Agebiti-Rosei E et al: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 95: 1464-1470, 1997.
266. Rose M, MacMahon FG: Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. Am J Hypertens 3: 151-155, 1990.
267. Draft of the Proposed Guidelines for the Clinical Evaluation of Antihypertensive Drugs. Food and Drug Administration, Division of Cardio-Renal Drug Products, Rockville, 1998.
268. Meyers MG: Trough-to-peak ratio and 24-hour blood pressure control: methodological issues. Am J Hypertens 8: 214-219, 1995.
269. Parati G, Omboni S, Rizzoni D et al: The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. J Hypertens 16: 1685-1691, 1998.
270. Halberg F, Ahlgren A, Haus E: Circadian systolic and diastolic hyperbaric indices of high school and college students. Chronobiologia 11: 299-309, 1984.
271. 川崎晃一, 上園慶子: Hyperbaric area (HBA). 血圧モニタリングの臨床, 尾前照雄監修, 川崎晃一編集, 医学書院, 東京. p31-35, 1993.
272. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al: White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. Blood Press

Monit 3: 147-152, 1998.
273. Appel LJ, Statson WB: Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. Ann Intern Med 116: 867-882, 1993.
274. Pickering TG: Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. Hypertension 11[part 2]: 96-100, 1988.
275. Imai Y, Tsuji I, Nagai K et al: Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. Hypetens Res 19: 207-213, 1996.
276. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F et al: Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. JAMA 278: 1065-1073, 1997.
277. 河野雄平: 日内変動と薬効評価. 血圧4: 43-46, 1997.
278. Voogel AJ, van der Meulen JHP, van Montfrans GA:Effects of antihypertensive drugs on the circadian blood pressure profile. J Cardiovasc Pharmacol 28: 463-469, 1996.
279. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y et al: Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 25: 572-576, 1998.
280. Myers MG: Dihydropyridine calcium antagonists and the trough:peak ratio: focus on adverse effects. J Hypertens 12 (Suppl 8): S73-S77, 1994.
281. Salvetti A, Di Venanzio L, Arrighi P et al: Trough:peak ratio of the blood pressure responseto angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hypertens 12 (Suppl 8): S91-S95, 1994.
282. Wing LMH: Trough:peak ratio of the blood pressure response to beta-blockers. J Hypertens 12 (Suppl 8): S85-S90, 1994.
283. Kawano Y, Tochikubo O, Watanabe Y et al: Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nerve activity in patients with essential hypertension. Hypertens Res 20: 149-156, 1997.
284. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P: Nighttime dosing of doxazosin on morning ambulatory blood pressure: results of the HALT study. Am J Hypertens 7: 844-847, 1994.
285. Mallion JM, Asmar A, Boutelant S et al: Twenty- four hour antihypertensive efficacy ofindapamide, 1.5 mg sustained release: result of two randomized double-blind controlled studies. J Cardiovasc Parmacol 32: 673-678, 1998.
286. Byyny RL: Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 13 (Suppl 1): S29-S33, 1995.
287. Ashida T, Abe H, Kawano Y et al: Effects of nifedipine SR and enalapril on office, home and ambulatory blood pressure in “white-coat” systemic hypertension. Am J Cardiol 66: 498-501, 1990.
288. Imai Y, Abe H, Nishiyama A et al: Evaluation of the antihypertensive effect of barnidipine, a dihydropyridine calcium entry blocker, as determined by the ambulatory blood pressure level averaged for 24h, daytime, and nighttime. Am J Hypertens 10: 1415-1419, 1997.
289. Sekino M, Imai Y, Ohkubo T et al: Different effects of antihypertensive drugs with differing pharmacological properties on the basal ambulatory blood pressure. J Hum Hypertens 12: 719-726, 1998.
290. Kario K, Shimada K: Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure. Am J Hypertens 10: 261-266, 1997.
291. 豊島孝道, 桑島巌, 鈴木康子 他: 夜間血圧に及ぼす降圧薬の影響ー高度dipper例における検討. Geriat Med 35: 1133-1137,1997.
292. Kawano Y, Omae T: Lifestyle modifications in the management of hypertension: benefits and limitations. CVD Prevention 1: 336-346, 1998.
293. DasGupta P, Brigden G, Ramhamdany E et al: Circadian variation and blood pressure: response to rapid weight loss by hypocaloric hyponatremic diet in obesity. J Hypertens 9: 441-447, 1991.
294. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S et al: Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. Hypertension 32: 260-265, 1998.
295. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H et al: Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. J Hypertens 16: 1693-1699, 1998.
296. Rakic V, Puddey IB, Burke V et al: Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers: a controlled trial. J Hypertens 16: 165-174, 1998.
297. Kawano Y, Abe H, Takishita S et al: Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. Am J Med 105: 307-311, 1998.
298. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al: Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. J Hypertens 13: 1209-1215, 1995.
299. Pickering TG, Devereaux RB, James GD et al:Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. J Hypertens 14 (Suppl 5): S179-S185, 1996.
300. Hunyor SN, Henderson RJ, Lal SKL et al: Placebo-conrolled biofeedback blood pressure effect in hypertensive humans. Hypertension 29: 1225-1231, 1997.

V ABPM の限界

301. Mallion JM, Gaudemaris de J, Baguet JP et al: Clinical value of ambulatory blood monitoring. Blood Press Monit 1: 197-203, 1996.
302. Trazzi S, Mutti E, Frattola A et al: Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. J Hypertens 9: 115-119, 1991.

VI ABPM による高血圧診療の費用効果

303. Imai Y: Clinical significance and cost-effectiveness of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Tohoku J Exp Med 176: 1-15, 1995.
304. Stanton WB, Appel LJ: Ambulatory blood pressure monitoring. Can a clinical role be defined? Am J Hyeprtens 6:

216S-219S, 1993.
305. Krakoff LR: Ambulatory blood pressure monitoring can improve cost effectiveness management of hypertension. Am J Hypertens 6: 220S-224S, 1993.
306. Yarows SA et al: Cost effectiveness of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in evaluation and treatment of essential hypertension. Am J Hypertens 7: 464-468, 1994.
307. Mansoor GA: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring in a veteran ' s medical center. Blood Press Monitor 2: 217-221, 1997.
308. Pickering T: Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 9: 1-11, 1995.

文　献　（付　表）

付表４

(1) Ayman D, Goldshine AD: Blood pressure determinations in patients with essential hypertension: I. The difference between clinic and home readings before treatment. Am J Med Sci 200: 465, 1940.
(2) Floras JS, Jones JV, Hassan MO et al: Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. Lancet 2: 107, 1981.
(3) Pickering TG, James GD, Boddie C et al: How common is white coat hypertension? JAMA 259: 225, 1988.
(4) Krakoff LR, Eison H, Phillips RH: Effect of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis and cost of treatment for mild hypertension. Am Heart J 116: 1152, 1988.
(5) Ruddy MC, Bialy GB, Malka ES et al: The relationship of plasma renin activity to clinic and ambulatory blood pressure in elderly people with isolated systolic hypertension. J Hypertens 6 (Suppl 4): S412, 1988.
(6) Siegal WC, Blumenthal JA, Divine GW et al: Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. Hypertension 16: 140, 1990.
(7) Julius S, Mejia A, Jones K et al: " White coat " vesus " sustained " borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. Hypertension 16: 617, 1990.
(8) Khoury S, Yarows SA, O'Brian TK et al: Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting. Am J Hypertns 5: 616, 1992.
(9) Cardillo C, DeFelice F, Campia U et al: Psycho-physiological reativity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. Hypertension 21: 836, 1993.
(10) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A et al: Is white coat hypertension innocent ? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 22: 826, 1993.
(11) Trenkwalder P, Plaschke M, Steffes-Tremer I et al: White coat hypertension and alerting reaction in elderly and very elderly hypertensive patients. Blood Pressure 2: 262, 1993.
(12) 今井　潤, 阿部圭志: 家庭血圧，24時間血圧測定の臨床評価. 日内会誌 84: 47, 1995.
(13) Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS et al: Microalubuminiria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotensive. Hypertension 24: 101, 1994.
(14) Marchesi E, Perani G, Falaschi F et al: Metabolic risk factors in white coat hypertension. J Hum Hypertens 8: 475, 1994.
(15) Weber MA, Neutel JM, Smith DH et al: Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation 90: 2291, 1994.
(16) Gosse P, Bougaleb M, Egloff E et al: Clinical significance of white-coat hypertension. J Hypertens 12 (Suppl 8): S43, 1994.
(17) Staessen JA, O'Brian ET, Antoon K et al: Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects results from an international-database. J Hypertens 12 (Supple 7): S1, 1994.
(18) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al: White coat hypertension and white coat effect. Am J Hypertens 8: 790, 1995.
(19) Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna S et al: ' White - coat ' hypertension in patients with newly diagnosed hypertension. Evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact of cost of health care. Eur Heart J 16: 692, 1995.
(20) Nishibata K, Nagashima M, Tsuji A et al: Comparison of casual blood pressure and twenty four hour ambulatory blood pressure in high school students. J Pediatr 127: 34, 1995.
(21) Saito I, Takeshita E, Hayashi S et al: Comparison of clinic and home blood pressure levels and the role of the sympathetic nervous system in clinic home differences. Am J Hypertens 3: 219, 1990.
(22) Hoegholm A, Kristensen KS, Madsen H et al: White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Am J Hypertens 5: 64, 1992.
(23) Enstrom I, Thulin T, Lindholm L: How good are standardized blood prssure recordings for diagnosing hypertension? A comparison between office and ambulatory blood pressure. J Hypertens 9: 561, 1991.
(24) 小宮山千賀: 白衣現象の臨床的検討. 慶應医学 72: 17, 1995.
(25) Long J, Gillilan R, Lee SG et al: White-coat hypertension : Detection and evaluation. MMJ 39: 555, 1990.
(26) Inden Y, Tuda M, Hayashi H et al: Relationship between Joint National Committee-VI Classification of Hypertension and Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension Diagnosed by Casual Blood Pressure. Clin Cardiol 21: 801 1998.
(27) Palatini P, Pessina AC: A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure. J Hypertens 8 (suppl 6): S65, 1990.
(28) Bidlingmeyer I, Bunier M, Bidlingmeyer M et al: Isolated office hypertension : a prehypertensive state ? J Hypertens 14: 327, 1996.
(29) Krakoff LR, Eison H, Phillips RH: Effect of ambulatory blood

pressure monitoring on the diagnosis and cost of treatment for mild hypertension. Am Heart J 116: 1152, 1988.
(30) Mancia G, Zanchetti A: Editors' corner ：White-coat hypertension：misnomers. misconceptions and misunderstandings. What should we do next? J Hypertens 14: 1049, 1996.

付表5

(31) Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS et al: Microalubuminiria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotensive. Hypertension 24: 101, 1994.
(32) Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG et al: Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy？ Hypertension 26: 413, 1995.
(33) Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi et al: Taget organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. Hypertension 26: 801, 1995.
(34) Gosse P, Promax H, Purandet P et al: ' white coat ' hypertension No harm for the heart. Hypertension 22: 766, 1993.
(35) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A et al: Is white coat hypertension innocent ? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 22: 826, 1993.
(36) Floras JS, Jones JV, Hassan MO et al: Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. Lancet 2: 107, 1981.
(37) Bumier M, Biollaz J, Magnin JL et al: Renal sodium handling in patients with untreated hypertension and white coat hypertension. Hypertension 23: 496, 1993.
(38) Cardillo C, DeFelice F, Campia U et al: Psycho-physiological reativity and cardiac end-organchanges in white coat hypertension. Hypertension 21: 836, 1993.
(39) Verdecchia P, Schilaci G, Boldrini F et al: Variability between current definitions of normal ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. Hypertension 20: 555, 1992.

付表6

(40) Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressure. JAMA 249: 2793, 1983.
(41) Perloff D, Sokolow M, Cowan R et al: Prognostic value of ambulatory bllod pressure measurements：further analyses. J Hypertens 7 (Suppl): S3, 1989.
(42) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 24: 793, 1994.
(43) Lever AF, Isles CG, Milar JA: Do ' white-coat ' pressor responses increase cardiovascular risk? (abstr) J Hypertens 12: 1312, 1994.
(44) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al: Ambulatry blood pressure and total cardiovascularrisk on mild hypertension .(abstr) Circulation 96 (suppl 1): S337, 1997.
(45) Fletcher A, Bulpitt C: Survival of subjects high but not sustained diastolic blood pressure identified during screening for hypertension .(abstr) J Hypertens 8: 1061, 1990.
(46) Pickering TG: Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability. Science Press, London, 1991, p. 7. 1.
(47) Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S et al: Blood pressure reactivity predicts myocardial infarction among treated hypertensive patients. J Clin Epidemiol 43: 859, 1990.